

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning i flasker.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver flaske indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml af infusionsvæsken indeholder 0,05 mg vandfri zoledronsyre (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af osteoporose

- hos postmenopausale kvinder
- hos voksne mænd

med øget risiko for knoglebrud, inklusive personer med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

Behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinder
- hos voksne mænd

med øget risiko for fraktur.

Behandling af Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Patienter skal være passende hydreret før administration af Zoledronsyre Teva Generics. Dette gælder specielt for ældre patienter og for patienter, som er i behandling med diuretika.

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af Zoledronsyre Teva Generics.

#### Osteoporose

Til behandling af postmenopausal osteoporose, osteoporose hos mænd og behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling er den anbefalede dosis en enkelt intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre administreret en gang om året.

Den optimale varighed af bisfosfonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af zoledronsyre for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

Hos patienter med nylig lavenergi-hoftefraktur anbefales det at administrere zoledronsyre-infusion i mindst to uger efter hoftefrakturhelingen (se pkt. 5.1). Det anbefales at give en støddosis D-vitamin på 50.000 til 125.000 IE oralt eller intramuskulært før den første zoledronsyre-infusion hos patienter med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

#### Pagets sygdom

Til behandling af Pagets sygdom bør zoledronsyre kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne. Den anbefalede dosis er en enkelt intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre. Det tilrådes kraftigt hos patienter med Pagets sygdom at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig, i mindst 10 dage efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Efterbehandling af Pagets sygdom: Efter den første behandling med zoledronsyre ved Pagets sygdom er der observeret en længerevarende periode med remission hos responderende patienter. Efterbehandling gives som en ekstra intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre efter et interval på 1 år eller længere fra den første behandling til patienter, som har tilbagefald. Der er begrænsede tilgængelige data om efterbehandling af Pagets sygdom (se pkt. 5.1).

#### Særlig populationer

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Zoledronsyre er kontraindiceret til patienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med kreatininclearance  $\geq$  35 ml/min.

##### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2)

##### *Ældre ( $\geq$ 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig, da biotilgængelighed, fordeling og elimination var ens hos ældre patienter og yngre forsøgspersoner.

##### *Pædiatrisk population*

Zoledronsyres sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre (5 mg i 100 ml infusionsklar opløsning) administreres via en separat infusionsslange og ved en konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. For information angående infusion af zoledronsyre, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Hypokalcæmi (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat nyrefunktion med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Nyrefunktion

Anvendelse af zoledronsyre til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

Nedsat nyrefunktion er observeret efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.8), specielt hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risici såsom fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig dialysebehandling (se pkt. 4.5) eller dehydrering som følge af behandling med zoledronsyre. Nedsat nyrefunktion er blevet observeret hos patienter efter en enkelt administration. Dialysekrævende nyresvigt eller letale tilfælde er i sjældne tilfælde opstået hos patienter med underliggende nyresygdom eller med en af risikofaktorerne beskrevet ovenfor.

Følgende forholdsregler bør tages for at minimere risikoen for nyrerelaterede bivirkninger:

- Før hver zoledronsyre-dosis bør kreatininclearance beregnes på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formelen.
- Forbigående øgning i serumkreatinin kan være højere hos patienter med underliggende nyresygdom.
- Monitorering af serumkreatinin bør overvejes hos risikopatienter.
- Zoledronsyre bør anvendes med forsigtighed, når det anvendes samtidigt med andre lægemidler, som kan påvirke nyrefunktionen (se pkt. 4.5).
- Patienter, specielt ældre patienter og patienter i behandling med diuretika, bør være passende hydreret forud for behandling med zoledronsyre.
- En enkelt dosis zoledronsyre bør ikke overstige 5 mg, og infusionsvarigheden bør være mindst 15 minutter (se pkt. 4.2).

##### Hypokalcæmi

Eksisterende hypokalcæmi skal behandles med tilstrækkelig indgivelse af calcium og D-vitamin, før behandling med zoledronsyre initieres (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser af mineralmetabolismen skal ligeledes behandles effektivt (fx hypoparathyroidisme, intestinal calciummalabsorption). Lægen bør overveje klinisk monitorering for disse patienter.

Forhøjet knogleomsætning er karakteristisk for Pagets sygdom af knoglerne. På grund af zoledronsyres hurtige effekt på knogleomsætningen kan der udvikles forbigående hypokalcæmi, til tider symptomatisk og almindeligvis maksimal inden for de første 10 dage efter infusion af zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af zoledronsyre. Yderligere tilrådes det kraftigt hos patienter med Pagets sygdom at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig i mindst 10 dage efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Patienterne bør informeres om symptomer på hypokalcæmi og få passende klinisk monitorering i risikoperioden. Måling af serum calcium inden infusion med zoledronsyre er anbefalet hos patienter med Pagets sygdom.

Alvorlig og til tider inhabiliterende knogle-, led- og/eller muskelsmerter er sjældent blevet rapporteret hos patienter behandlet med bisfosfonater, herunder zoledronsyre (se pkt. 4.8).

##### Osteonekrose af kæberne

Osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret hos patienter behandlet med zoledronsyre. Mange af de rapporterede tilfælde har været i forbindelse med tandoperationer, så som udtrækning af en tand. Et tandeftersyn med passende forebyggende tandbehandling bør overvejes før behandling med bisfosfonater hos patienter med flere samtidige risikofaktorer (fx cancer, kemoterapi, anti-angiogene lægemidler, kortikosteroider, dårlig mundhygiejne). Under behandling bør disse patienter om muligt

undgå invasiv tandbehandling. For patienter, som udvikler osteonekrose i kæberne under behandling med bisfosfonater, kan tandoperationer forværre disse forhold. For patienter med behov for tandoperationer er der ingen tilgængelige data, der viser, om stop af behandling med bisfosfonater reducerer risikoen for osteonekrose i kæben. Den behandlende læges kliniske bedømmelse bør bestemme behandlingsplanen for den enkelte patient baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

#### Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisfosfonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblique frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisfosfonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskafte. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisfosfonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

#### Generelt

Andre produkter, der indeholder zoledronsyre som aktivt stof, fås til onkologiindikationer. Patienter, der behandles med Zoledronsyre Teva Generics, bør ikke behandles med sådanne produkter eller andre bisfosfonater samtidig, da den kombinerede effekt af disse lægemidler er ukendt.

Incidensen af post-dosis-symptomer, der opstår inden for de første tre dage efter administration af Zoledronsyre Teva Generics, kan reduceres ved at administrere paracetamol eller ibuprofen kort efter administration af Zoledronsyre Teva Generics.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 ml, dvs. det er praktisk taget "natriumfrit".

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk og påvirker ikke de humane cytochrom P450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2). Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55 % bundet), og interaktioner med stærkt proteinbundende stoffer på grund af fortrængning, er derfor usandsynlig.

Zoledronsyre elimineres via nyrerne. Forsigtighed tilrådes når zoledronsyre administreres samtidig med lægemidler, der har en signifikant indvirkning på nyrefunktionen (fx aminoglykosider eller diuretika, som kan forårsage dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan den systemiske virkning af samtidigt indgivne lægemidler, der primært udskilles via nyrerne, øges.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Zoledronsyre er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af zoledronsyre hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet inklusive malformationer (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

### Amning

Zoledronsyre er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om zoledronsyre udskilles i human mælk.

### Kvinder i den fertile alder

Zoledronsyre anbefales ikke til kvinder i den fertile alder.

### Fertilitet

Det blev vurderet, om zoledronsyre havde potentielle bivirkninger i rotter, der påvirkede fertiliteten hos den parenterale generation og F1-generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske effekter, som blev vurderet til at være relateret til lægemidlets hæmning af mobiliseringen af calcium i knoglerne, hvilket resulterede i periparturient hypokalcæmi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystocia og afslutning af studiet før tid. Derfor forhindrede disse resultater bestemmelse af zoledronsyres definitive effekt på fertilitet i mennesker.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Zoledronsyre Teva Generics påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger, såsom svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner; der er dog ikke foretaget undersøgelser af denne virkning med zoledronsyre.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede procentdel af patienter, som oplevede bivirkninger, var henholdsvis 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % efter første, anden og tredje infusion. Incidensen af individuelle bivirkninger efter første infusion var: Feber (17,1 %), muskelsmerter (7,8 %), influenzalignende symptomer (6,7 %), ledsmerter (4,8 %) og hovedpine (5,1 %). Incidensen af disse bivirkninger faldt markant ved de efterfølgende årlige doser zoledronsyre. Størstedelen af disse bivirkninger opstår inden for de første tre dage efter administration af zoledronsyre. Størstedelen af disse bivirkninger var milde til moderate og ophørte inden for tre dage efter bivirkningens opståen. Procentdelen af patienter, som oplevede bivirkninger, var lavere i et mindre studie (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % efter henholdsvis den første, anden og tredje infusion), hvor profylakse mod bivirkninger blev anvendt.

I HORIZON – Betydningsfuld Fraktur Studie [PFT] (se pkt. 5.1) var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5 % (96 ud af 3.852) og 1,9 % (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis zoledronsyre og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtet hændelse var øget hos patienter i behandling med zoledronsyre (1,3 %) (51 ud af 3.862) sammenlignet med patienter som modtog placebo (0,6 %) (22 ud af 3.852). Mekanismen bag den øgede forekomst af atrieflimren er ukendt. I osteoporoseforsøget (PFT, HORIZON – Tilbagevendende Fraktur Studie [RFT] var den samlede incidens for atrieflimren sammenlignelig for zoledronsyre (2,6 %) og placebo (2,1 %). For alvorlige bivirkninger af atrieflimren var den samlede incidens 1,3 % for zoledronsyre og 0,8 % for placebo.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i tabel 1 er anført i henhold til MedDRA organklassificering og frekvens.

Frekvenserne er defineret ved brug af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1

|                                           |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b> | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Influenza, nasofaryngit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Anæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Immunsystemet</b>                      | <i>Ikke kendt**</i>                                                                              | Hypersensitivitetsreaktioner inklusive sjældne tilfælde af bronkokonstriktion, urticaria og angioødem og meget sjældne tilfælde af anafylaktisk reaktion/shock                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>            | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i>                                                      | Hypokalcæmi*<br>Anoreksi, nedsat appetit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Psyriske forstyrrelser</b>             | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Søvnløshed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Nervesystemet</b>                      | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i>                                                      | Hovedpine, svimmelhed<br>Letargi, paræstesi, somnolens (søvnliggende bevidsthedssvækkelse), tremor, synkope, dysgeusi                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Øjne</b>                               | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i><br><i>Sjælden</i><br><i>Ikke kendt**</i>             | Okulær hyperæmi<br>Konjunktivit, øjensmerter<br>Uveit, episklerit, irit<br>Sklerit og orbital inflammation                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Øre og labyrint</b>                    | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Hjerte</b>                             | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i>                                                      | Atrieflimren<br>Palpitationer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>                 | <i>Ikke almindelig</i><br><i>Ikke kendt**</i>                                                    | Forhøjet blodtryk, rødmen<br>Hypotension (nogle af patienterne havde underliggende risikofaktorer)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>    | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Hoste, dyspnø                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                  | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i>                                                      | Kvalme, opkastning, diarré<br>Dyspepsi, øvre mavesmerter, mavesmerter, gastroøsofageal reflukssygdom, forstoppelse, mundtørhed, øsofagit, tandpine, gastrit <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Hud og subkutane væv</b>               | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Udslæt, hyperhidrose, pruritus, erytem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>  | <i>Almindelig</i><br><br><i>Ikke almindelig</i><br><br><i>Sjælden</i><br><br><i>Ikke kendt**</i> | Muskelsmerter, ledsmerter, knoglesmerter, rygsmerter, ekstremitetssmerter<br>Nakkesmerter, stivhed i bevægeapparatet, hævelse af led, muskelkramper, skuldersmerter, muskuloskeletale smerter i brystregionen, muskuloskeletale smerter, ledstivhed, artrit, muskelsvækkelse<br>Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer† (bisfosfonat klasseeffekt)<br>Kæbeosteonekrose (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter) |

|                                                                |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nyrer og urinveje</b>                                       | <i>Ikke almindelig</i>  | Serumkreatinin øget, pollakisuri, proteinuri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                | <i>Ikke kendt**</i>     | Nedsat nyrefunktion. Sjældne tilfælde af dialysekrævende nyresvigt og sjældne tilfælde med letal udgang er rapporteret hos patienter med forudeksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risikofaktorer som fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig anvendelse af diuretika eller dehydrering efter behandlingen med Zoledronsyre Teva Generics (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter) |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> | <i>Meget almindelig</i> | Feber                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | <i>Almindelig</i>       | Influenzalignende symptomer, kulderystelser, træthed, asteni, smerter, utilpashed, reaktioner på infusionsstedet                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                | <i>Ikke almindelig</i>  | Perifert ødem, tørst, akut-fase reaktion, ikke-kardielle brystsmerter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | <i>Ikke kendt**</i>     | Dehydrering sekundært til symptomer som feber, opkastning og diarré efter behandlingen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Undersøgelser</b>                                           | <i>Almindelig</i>       | Stigning i C-reaktivt protein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                | <i>Ikke almindelig</i>  | Nedsat calcium i blodet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

# Observeret i patienter, der samtidigt tager glukokortikoider.

\* Kun almindelig ved Pagets sygdom.

\*\* Baseret på post-marketing rapporter. Frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

† Set efter markedsføring.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Klasseeffekter:

#### *Nedsat nyrefunktion*

Zoledronsyre er associeret med nedsat nyrefunktion manifesteret som en forringelse af nyrefunktionen (dvs. øget serumkreatinin) og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Nedsat nyrefunktion er set efter administration af zoledronsyre, specielt hos patienter med eksisterende nyreproblemer eller yderligere risikofaktorer (fx ældre patienter, cancerpatienter i kemoterapibehandling, samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler, samtidig behandling med diuretika, svær dehydrering), hvoraf de fleste modtog en dosis på 4 mg hver 3.-4. uge, men det er set hos patienter efter en enkelt administration.

I kliniske studier om osteoporose var ændringen i kreatininclearance (målt årligt før dosering) og incidensen af nyresvigt og nedsat nyrefunktion sammenlignelig for zoledronsyre- og placebobehandlings-gruppen over tre år. Der sås en forbigående stigning i serumkreatinin inden for 10 dage hos 1,8 % af patienterne behandlet med zoledronsyre mod 0,8 % hos patienterne behandlet med placebo.

#### *Hypokalcæmi*

I kliniske studier om osteoporose havde omkring 0,2 % af patienterne et betydeligt fald i serumcalciumniveauet (mindre end 1,87 mmol/l) efter administration af zoledronsyre. Der sås ingen symptomatiske tilfælde af hypokalcæmi.

I forsøgene med Pagets sygdom sås der hypokalcæmi hos ca. 1 % af patienterne, og det forsvandt hos alle.

Laboratorieundersøgelser viste forbigående kalciumniveauer under den normale referenceværdi (mindre end 2,10 mmol/l) hos 2,3 % af de zoledronsyre-behandlede patienter i et større klinisk studie sammenlignet med 21 % af zoledronsyre-behandlede patienter i de kliniske forsøg med Pagets sygdom. Frekvensen af hypokalcæmi var meget lavere efter de efterfølgende infusioner.

Alle patienter modtog tilstrækkeligt D-vitamin- og calciumtilskud i det postmenopausale osteoporosestudie, forebyggelsesstudiet af kliniske frakturer efter hoftefraktur, og studierne med Pagets sygdom (se også pkt. 4.2). I forebyggelsesstudiet for kliniske frakturer efter en nylig hoftefraktur blev D-vitamin niveauet ikke målt rutinemæssigt, men flertallet af patienter modtog en støddosis D-vitamin forud for administrationen af zoledronsyre (se pkt. 4.2).

#### *Lokale reaktioner*

I et større klinisk studie blev der rapporteret lokale reaktioner som rødme, hævelse og/eller smerter på infusionsstedet (0,7 %) efter administration af zoledronsyre.

#### *Osteonekrose af kæberne*

I sjældne tilfælde er osteonekrose (primært i kæberne) blevet rapporteret overvejende hos cancerpatienter, der er i behandling med bisfosfonater, herunder zoledronsyre. Mange af disse patienter viste tegn på lokal infektion inklusive osteomyelitis, og størstedelen af rapporterne refererer til cancerpatienter, som har fået trukket en tand ud eller har fået foretaget andre tandoperationer. Der er mange veldokumenterede risikofaktorer for osteonekrose i kæberne inklusive cancer-diagnose, samtidige behandlinger (fx kemoterapi, anti-angiogene lægemidler, strålebehandling, kortikosteroider) og følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion, præ-eksisterende tandsygdomme). Det er klogt at undgå tandoperationer, fordi helbredelsen kan blive forlænget (se pkt. 4.4). I et større klinisk studie med 7.736 patienter er der rapporteret om osteonekrose i kæberne hos en patient behandlet med zoledronsyre og en patient behandlet med placebo. I begge tilfælde er det forsvundet.

#### *Atypiske frakturer på femur*

Efter dette lægemiddel kom på markedet er følgende reaktioner blevet rapporteret (sjælden hyppighed): atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer (en klasseeffekt for bisfosfonater).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med akut overdosering. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede, bør derfor overvåges nøje. I tilfælde af klinisk signifikant hypokalcæmi kan tilstanden reverseres ved supplerende oral calcium og/eller intravenøs infusion af calciumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af knoglesygdomme, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

#### Virkningsmekanisme

Zoledronsyre tilhører gruppen af nitrogenholdige bisfosfonater og virker primært på knoglerne. Det er en inhibitor af osteoklastisk medieret knogleresorption.

### Farmakodynamisk virkning

De selektive virkninger af bisfosfonater på knogler er baseret på deres høje affinitet til mineraliseret knogle.

Zoledronsyes primære molekulære mål i osteoklasterne er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den lange virkningsvarighed af zoledronsyre kan tilskrives høj bindingsaffinitet til det aktive site i farnesylpyrofosfatsyntase (FPP) og dets stærke bindingsaffinitet til knoglemineral.

Forhøjede postmenopausal knogleomsætning mindskedes hurtigt ved behandling med zoledronsyre. Laveste niveau blev nået for resorptionsmarkørerne efter 7 dage og for formationsmarkørerne efter 12 uger. Derefter stabiliseredes knoglemarkørerne inden for det præmenopausale interval. Der var ingen progressiv reduktion af knogleomsætningsmarkørerne ved gentagen årlig dosering.

### Klinisk effekt ved behandling af postmenopausal osteoporose [PFT]

Virkning og sikkerhed af zoledronsyre 5 mg en gang årligt i 3 konsekutive år er påvist hos postmenopausale kvinder (7.736 kvinder i alderen 65-89 år) med enten: en knoglemineraltæthed (BMD) med en t-score for lårbenshalsen  $\leq -1,5$ , og mindst to milde eller en moderat eksisterende vertebral(e) fraktur(er); eller en BMD T-score for lårbenshalsen  $\leq -2,5$  med eller uden bevis for eksisterende vertebral (e) fraktur(er). 85 % af patienterne blev behandlet med bisfosfonat for første gang. Kvinder, som blev evalueret for incidens af vertebrale frakturer, modtog ikke samtidig osteoporosebehandling, hvilket var tilladt for kvinder, som bidrog til evalueringerne af hoftefrakturer og alle kliniske frakturer. Samtidig osteoporosebehandling omfattede: calcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men udelukkede andre bisfosfonater. Alle kvinder modtog 1.000 til 1.500 mg usammensat calcium og 400 til 1.200 IU D-vitamintilskud dagligt.

### *Effekt på morfometriske vertebrale frakturer*

Zoledronsyre reducerede incidensen af en eller flere nye vertebrale frakturer signifikant over 3 år og så tidligt som ved 1 år (se tabel 2).

**Tabel 2      Resumé af effekt på vertebrale frakturer ved 12, 24 og 36 måneder**

| Resultat                                | Zoledronsyre (%) | Placebo (%) | Absolut reduktion af frakturincidens % (CI) | Relativ reduktion af frakturincidens % (CI) |
|-----------------------------------------|------------------|-------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Mindst en ny vertebral fraktur (0-1 år) | 1,5              | 3,7         | 2,2 (1,4, 3,1)                              | 60 (43, 72)**                               |
| Mindst en ny vertebral fraktur (0-2 år) | 2,2              | 7,7         | 5,5 (4,4, 6,6)                              | 71 (62, 78)**                               |
| Mindst en ny vertebral fraktur (0-3 år) | 3,3              | 10,9        | 7,6 (6,3, 9,0)                              | 70 (62, 76)**                               |
| ** p <0,0001                            |                  |             |                                             |                                             |

Patienter på 75 år og derover, der blev behandlet med zoledronsyre, reducerede risikoen med 60 % for vertebral fraktur sammenlignet med placebo patienter (p<0,0001).

### *Effekt på hoftefrakturer*

Zoledronsyre viste en konsistent effekt over 3 år på 41 % reduktion i risikoen for hoftefrakturer (95 % CI, 17 % til 58 %). Hændelsesraten for hoftefrakturer var 1,44 % for patienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 2,49 % for patienter behandlet med placebo. Risikoreduktionen var 51 % for patienter som ikke havde fået bisfosfonat tidligere og 42 % for patienter, som fik lov at være i samtidig osteoporosebehandling.

### *Effekt på alle kliniske frakturer*

Alle kliniske frakturer blev verificeret ud fra radiografi og/eller klinisk dokumentation. Et resumé af resultaterne er præsenteret i tabel 3.

**Tabel 3 Sammenligninger mellem behandlinger af incidensen af vigtige kliniske frakturvariabler over 3 år**

| Resultat                                                                                                                                                                                    | Zoledronsyre<br>(N=3.875)<br>hændelses-<br>rate (%) | Placebo<br>(N=3.861)<br>hændelses-<br>rate (%) | Absolut reduktion i<br>frakturhændelses-<br>rate %<br>(CI) | Relativ<br>risikoreduktion i<br>frakturincidens<br>% (CI) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Alle kliniske frakturer (1)                                                                                                                                                                 | 8,4                                                 | 12,8                                           | 4,4 (3,0, 5,8)                                             | 33 (23, 42)**                                             |
| Klinisk vertebral fraktur (2)                                                                                                                                                               | 0,5                                                 | 2,6                                            | 2,1 (1,5, 2,7)                                             | 77 (63, 86)**                                             |
| Ikke-vertebral fraktur (1)                                                                                                                                                                  | 8,0                                                 | 10,7                                           | 2,7 (1,4, 4,0)                                             | 25 (13, 36)*                                              |
| <p>*p-værdi &lt;0,001, **p-værdi &lt;0,0001<br/>           (1) Ekskl. frakturer på fingre, tær og ansigt<br/>           (2) Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler</p> |                                                     |                                                |                                                            |                                                           |

#### Effekt på knoglemineraltæthed (BMD)

Zoledronsyre øgede BMD signifikant ved den lumbale columna, hofte og distale radius i forhold til behandling med placebo på alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder). Behandling med Zoledronsyre resulterede i en øgning af BMD med 6,7 % ved den lumbale columna, 6,0 % ved total hofte, 5,1 % ved lårbenshals og 3,2 % ved den distale radius over 3 år sammenlignet med placebo.

#### Knoglehistologi

Der blev udført biopsier fra crista iliaca 1 år efter den tredje årlige dose på 152 postmenopausale patienter med osteoporose behandlet med zoledronsyre (N=82) eller placebo (N=70). Den histomorfometriske analyse viste en 63 % reduktion i knogleomsætningen. Hos patienter behandlet med zoledronsyre blev der ikke påvist nogen osteomalaci, marvfibrose eller dannelse af spongiøst knoglevæv. Tetracyklinmarkering kunne påvises i alle, undtagen en, af de 82 biopsier fra patienter på zoledronsyre. MikroCT-analysen (μCT) påviste øget trabekulær knoglevolumen og bevarelse af trabekulær knoglearkitektur hos patienter behandlet med Zoledronsyre Teva Generics sammenlignet med placebo.

#### Knogleomsætningsmarkører

Knoglespecifik basisk fosfatase (bone-specific alkaline phosphatase – BSAP), serum N-terminal propeptid af type I-collagen (P1NP) og serum beta-C-telopeptider (b-CTX) blev evalueret i subsæt fra 517 til 1.246 patienter med jævne mellemrum under hele studiet. Behandling med en årlig zoledronsyre-dosis på 5 mg reducerede BSAP signifikant med 30 % i forhold til baseline ved 12 måneder, hvilket blev opretholdt med 28 % under baselineniveau ved 36 måneder. P1NP var signifikant reduceret med 61 % under baselineniveau ved 12 måneder, og dette blev opretholdt med 52 % under baseline ved 36 måneder. B-CTX var signifikant reduceret med 61 % under baselineniveau ved 12 måneder, og det blev opretholdt med 55 % under baseline ved 36 måneder. I hele denne periode lå knogleomsætningsmarkørerne inden for det præmenopausale interval ved udgangen af hvert år. Gentagen dosering førte ikke til yderligere reduktion af knogleomsætningsmarkørerne.

#### Effekt på højde

I det treårige osteoporosestudie blev den stående højde målt årligt med et stadiometer. Zoledronsyre-gruppen viste ca. 2,5 mm mindre højdetab sammenlignet med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

#### Dage med nedsat funktionsevne

Zoledronsyre reducerede signifikant det gennemsnitlige antal dage med begrænset aktivitet og antal dage med sengeleje på grund af rygsmerter med henholdsvis 17,9 dage og 11,3 dage sammenlignet med placebo og reducerede signifikant det gennemsnitlige antal dage med begrænset aktivitet og dage med sengeleje på grund af frakturer med henholdsvis 2,9 dage og 0,5 dage sammenlignet med placebo (alle p<0,01).

### Klinisk effekt i behandlingen af osteoporose hos patienter med øget frakturrisiko efter nylig hoftefraktur (RTF)

Incidensen af kliniske frakturer, herunder vertebrale og non-vertebrale frakturer samt hoftefrakturer, blev bedømt i 2.127 mænd og kvinder i alderen 50-59 år (gennemsnitsalder 74,5 år) med en nylig (inden for 90 dage) lavenergi-hoftefraktur, som blev fulgt i gennemsnitligt 2 år på studiemedicin. Omkring 42 % af patienterne havde en lårbenshals BMD T-score lavere end -2,5 og omkring 45 % af patienterne havde en lårbenshals BMD T-score over -2,5. Zoledronsyre blev administreret en gang årligt, indtil mindst 211 patienter i forsøgspopulationen havde bekræftede kliniske frakturer. D-vitamin niveauerne blev ikke målt rutinemæssigt, men en støddosis D-vitamin (50.000 til 125.000 IE oralt eller intramuskulært) blev givet til flertallet af patienterne 2 uger før infusionen. Alle deltagerne modtog dagligt 1.000 til 1.500 mg usammensat calcium plus 800 til 1.200 IE D-vitaminsupplement. 95 % af patienterne modtog deres infusion to eller flere uger efter hoftefrakturen blev behandlet, og gennemsnitstidspunktet for infusion var ca. 6 uger efter hoftefrakturhelingen. Den primære effektvariabel var incidensen af kliniske frakturer i løbet af studiet.

#### *Effekt på alle kliniske frakturer*

Incidensraten af vigtige kliniske frakturvariabler er angivet i tabel 4.

**Tabel 4 Sammenligninger mellem behandlinger af incidensen af vigtige kliniske frakturvariabler**

| Resultat                                                                                                                                             | Zoledronsyre<br>(N=1.065)<br>hændelses-<br>rate (%) | Placebo<br>(N=1.062)<br>hændelses-<br>rate (%) | Absolut reduktion i<br>frakturhændelses-<br>rate %<br>(CI) | Relativ<br>risikoreduktion i<br>frakturincidens<br>% (CI) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Alle kliniske frakturer (1)                                                                                                                          | 8,6                                                 | 13,9                                           | 5,3 (2,3, 8,3)                                             | 35 (26, 50)**                                             |
| Klinisk vertebral fraktur (2)                                                                                                                        | 1,7                                                 | 3,8                                            | 2,1 (0,5, 3,7)                                             | 46 (8, 68)*                                               |
| Ikke-vertebral fraktur (1)                                                                                                                           | 7,6                                                 | 10,7                                           | 3,1 (0,3, 5,9)                                             | 27 (2, 45)*                                               |
| *p-værdi <0,05, **p-værdi <0,01<br>(1) Ekskl. frakturer på fingre, tæer og ansigt<br>(2) Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler |                                                     |                                                |                                                            |                                                           |

Studiet var ikke designet til at måle signifikante forskelle i hoftefraktur, men der ses en tendens mod reduktion i nye hoftefrakturer.

All cause mortaliteten var 10 % (101 patienter) i gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Det svarer til en reduktion på 28 % i risikoen for all cause mortalitet (p=0,01).

Incidensen af forsinket heling af hoftefrakturer var sammenlignelig mellem zoledronsyre (34 [3,2 %]) og placebo (29 [2,7 %]).

#### *Effekt på knoglemineraldensitet (BMD)*

I HORIZON-RFT-studiet forøgede zoledronsyre-behandling signifikant BMD i forhold til placebo ved hofteledet og lårbenshalsen ved alle tidspunkter (12, 24 og 36 måneder). Behandling med zoledronsyre resulterede i 5,4 % stigning i BMD på hele hoften og 4,3 % ved lårbenshalsen over 24 måneder sammenlignet med placebo.

### Klinisk effekt hos mænd

I HORIZON-RTF studiet blev 508 mænd randomiseret og 185 patienter fik BMD bedømt ved 24 måneder. Ved 24 måneder blev der observeret en signifikant øgning på 3,6 % i BMD over hele hoften hos patienter, som blev behandlet med zoledronsyre, svarende til effekten observeret hos post-menopausale kvinder i HORIZON-PFT studiet. Studiet var ikke dimensioneret til at vise en reduktion i kliniske frakturer hos mænd; incidensen af kliniske frakturer var 7,5 % hos mænd behandlet med zoledronsyre i forhold til 8,7 % for placebo.

I et andet studie, som omfattede mænd, (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion af zoledronsyre non-inferiør i forhold til ugentlig alendronat for den procentuelle ændring i lænderyg-BMD ved måned 24 i forhold til baseline.

### Klinisk effekt ved osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

Effekten og sikkerheden af zoledronsyre ved behandling og forebyggelse af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling blev vurderet i et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, stratificeret, aktivt kontrolleret studie med 833 mænd og kvinder i alderen 18-85 år (gennemsnitsalder for mænd 56,4 år; for kvinder 53,5 år) behandlet med > 7,5 mg prednisolon (eller tilsvarende) oralt dagligt. Patienterne blev inddelt i forhold til varigheden af deres glukokortikoidbehandling før randomisering ( $\leq 3$  måneder *versus*  $> 3$  måneder). Varigheden af forsøget var 1 år. Patienterne blev randomiseret til behandling med enten en enkelt infusion zoledronsyre 5 mg eller oralt risedronat 5 mg daglig i 1 år. Alle deltagere fik 1.000 mg usammensat calcium plus 400 til 1.000 IE D-vitamin pr. dag. Effekt blev påvist, hvis non-inferioritet over for risedronat blev vist sekventielt med hensyn til den procentuelle forandring i BMD i lænderygsøjlen efter 12 måneder i forhold til basisniveau i undergrupperne for henholdsvis behandling og forebyggelse. Hovedparten af patienterne fortsatte med at få glukokortikoider i det år, studiet varede.

### Effekt på knoglemineraltætheden (BMD)

Stigningen i BMD var signifikant større i lænderygsøjlen og lårbenshalsen efter 12 måneder i gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med risedronat (alle  $p < 0,03$ ). I undergruppen med patienter, der havde fået glukokortikoider i 3 måneder eller derunder før randomisering, øgede zoledronsyre lænderygsøjlen BMD med 4,06 % i forhold til 2,71 % for risedronat (middeldifference: 1,36 %;  $p < 0,001$ ). I undergruppen med patienter, der havde fået glukokortikoider i mindre end 3 måneder før randomisering, øgede zoledronsyre BMD i lænderygsøjlen med 2,60 % i forhold til 0,64 % for risedronat (middeldifference: 1,96 %;  $p > 0,001$ ). Studiet havde ikke styrke til at vise reduktion i kliniske frakturer sammenlignet med risedronat. Incidensen af frakturer var 8 for zoledronsyre-behandlede patienter *versus* 7 for risedronatbehandlede patienter ( $p=0,8055$ ).

### Klinisk effekt ved behandling af Pagets sygdom af knoglerne

Zoledronsyre blev undersøgt hos mænd og kvinder i alderen over 30 år med primært mild til moderat Pagets sygdom af knoglerne (gennemsnitlig serum alkalisk fosfatase niveau på 2,6-3,0 gange den øvre grænseværdi for det normale aldersspecifikke referenceområde ved inklusion i studiet) bekræftet ved radiografisk påvisning.

Effekten af én infusion på 5 mg zoledronsyre *versus* daglige doser på 30 mg risedronat i 2 måneder blev vist i to sammenligningsstudier med en varighed på 6 måneder. Efter 6 måneder viste zoledronsyre respons hos 96 % (169/176) og en serum alkalisk fosfatase (SAP) normaliseringsrate hos 89 % (156/176) sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat (alle  $p < 0,001$ ).

I de poolede resultater blev der for zoledronsyre og risedronat observeret lignende nedsættelse i sværhedsgraden af smerte og score for smerteinterferens relativt i forhold til baseline i løbet af 6 måneder.

Patienter, som blev klassificeret som respondere efter 6 måneders hovedstudie, var egnet til at deltage i et udvidet opfølgingsstudie. Af de 153 patienter behandlet med zoledronsyre og 115 patienter behandlet med risedronat, som deltog i et udvidet observationsstudie, var andelen af patienter, som

afsluttede den udvidede observationsperiode (efter en gennemsnitlig opfølgingsvarighed på 3,8 år efter dosering) pga. behov for efterbehandling (klinisk bedømmelse), højere for risedronat (48 patienter eller 41,7 %) end for zoledronsyre (11 patienter eller 7,2 %). Ved Pagets sygdom var gennemsnitstiden fra den første dosis til afslutning af den udvidede observationsperiode pga. behov for efterbehandling længere for zoledronsyre (7,7 år) end for risedronat (5,1 år).

Seks patienter, som opnåede terapeutisk respons 6 måneder efter behandling med zoledronsyre, og som senere fik sygdomstilbagefald i den udvidede opfølgingsperiode, blev efterbehandlet med zoledronsyre gennemsnitligt 6,5 år efter første behandling. Fem af de 6 patienter havde SAP inden for normalområdet ved måned 6 (*Last Observation Carried Forward*, LOCF).

Knoglehistologi blev evalueret hos 7 patienter med Pagets sygdom 6 måneder efter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultater af knoglebiopsi viste knogler af normal kvalitet og ingen nedsat remodellering af knoglerne og ingen mineraliseringsdefekter. Disse resultater var i overensstemmelse med målinger af biokemiske markører, som viste normal knogleomsætning.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med zoledronsyre i alle undergrupper af den pædiatriske population for Pagets knoglesygdom, osteoporose hos mænd og post-menopausale kvinder med øget risiko for fraktur, og forebyggelse af kliniske frakturer efter hoftefraktur hos mænd og kvinder (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enkeltinfusioner og gentagne infusioner over 5 og 15 minutter af 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre til 64 patienter gav nedenstående farmakokinetiske data, som viste sig at være uafhængige af dosis.

### Fordeling

Efter påbegyndelse af infusion med zoledronsyre, øges plasmakoncentrationen af den aktive substans hurtigt, og maksimal koncentration nås ved slutningen af infusionsperioden, efterfulgt af et hurtigt fald til < 10 % af maksimalkoncentrationen efter 4 timer og < 1 % af maksimalkoncentrationen efter 24 timer, med en efterfølgende forlænget periode med meget lave koncentrationer der ikke overstiger 0,1 % af den maksimale koncentration.

### Elimination

Intravenøst administreret zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på  $t_{1/2\alpha}$  0,24 og  $t_{1/2\beta}$  1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på  $t_{1/2\gamma}$  146 timer. Der var ingen akkumulering af den aktive substans i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. De tidlige dispositionsfaser ( $\alpha$  og  $\beta$  med ovenstående  $t_{1/2}$ -værdier) repræsenterer formentlig hurtigt optag i knogle og udskillelse via nyrerne.

Zoledronsyre metaboliseres ikke og udskilles i uændret form gennem nyrerne. I løbet af de første 24 timer findes  $39 \pm 16$  % af den indgivne dosis i urinen, hvorimod den resterende mængde primært er bundet til knoglevævet. Denne optagelse i knoglevævet er fælles for alle bisfosfonater og er formentlig en konsekvens af den strukturelle lighed med pyrofosfat. Som for andre bisfosfonater er retentionstiden af zoledronsyre i knogler meget lang. Fra knoglevævet afgives den meget langsomt tilbage til det systemiske kredsløb og elimineres gennem nyrerne. Total legemsclearance er  $5,04 \pm 2,5$  l/time uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Inter- og intraindividuel variation i zoledronsyreclearance i plasma er vist at være henholdsvis 36 % og 34 %. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30 % nedgang i zoledronsyrekoncentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen effekt på arealet under plasmakoncentration *versus* tid kurven.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler og zoledronsyre. Siden zoledronsyre ikke metaboliseres i mennesker, og da stoffet havde lille eller ingen effekt som en direkte virkende og/eller irreversibel metabolismeafhængig hæmmer af P450 enzymer, er det usandsynligt, at zoledronsyre reducerer den metaboliske udskillelse af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 enzymesystemet. Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55 % bundet), og bindingen er uafhængig af koncentrationen. Af denne grund er interaktioner med stærkt proteinbundede stoffer på grund af fortrængning usandsynlig.

### Specielle populationer (se pkt. 4.2)

#### Nedsat nyrefunktion

Den renale clearance af zoledronsyre korrelerer tydeligt med kreatininclearance, idet den renale clearance udgjorde  $75 \pm 33$  % af kreatininclearance, hvilket viste en median på  $84 \pm 29$  ml/min (varierende fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 undersøgte patienter. Der blev observeret mindre stigninger i  $AUC_{(0-24h)}$  på 30 % til 40 % ved mild til moderat nedsat nyrefunktion i forhold til en patient med normal nyrefunktion. Manglende akkumulering af stof givet som flere doser uanset nyrefunktionen, indikerer, at dosisjustering af zoledronsyre ved mild ( $Cl_{kr} = 50-80$  ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion ned til en kreatininclearance på 35 ml/min ikke er nødvendig. Anvendelse af zoledronsyre til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

### Akut toksicitet

Den højeste ikke-letale intravenøse enkeltdosis var 10 mg/kg legemsvægt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter. I enkelt-dosis infusions hundestudier, administreret over 15 minutter, var 1,0 mg/kg (6 gange den anbefalede humane terapeutiske eksponering baseret på AUC) fint tolereret uden nyreproblemer.

### Subkronisk og kronisk toksicitet

I intravenøse infusionsstudier blev renal tolerabilitet overfor zoledronsyre bestemt hos rotter, som fik 0,6 mg/kg givet som 15 minutters infusion i alt seks gange med 3 dages interval (for en kumulativ dosis svarende til AUC niveau cirka 6 gange højere den humane terapeutiske eksponering), mens fem 15 minutters infusioner af 0,25 mg/kg blev administreret med 2-3 ugers interval (en kumulativ dosis svarende til 7 gange den humane terapeutiske eksponering) hos hunde var fint tolereret. I intravenøse bolusstudier faldt dosis, som var fint tolereret med stigende studievarighed: 0,2 og 0,02 mg/kg dagligt var fint tolereret i 4 uger hos henholdsvis rotter og hunde, men kun 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hos henholdsvis rotter og hunde, når det indgives i 52 uger.

Længerevarende gentaget administration, som gav tilstrækkelig kumulativ højere eksponering end maksimal dosis beregnet til human terapi, viste toksikologiske effekter på andre organer, inklusiv mavetarmkanalen og lever, og på det intravenøse injektionssted. Den kliniske relevans af resultaterne er ikke kendt. Det mest almindelige resultat ved studier med gentaget indgift var øget primær spongiosa i røknoglernes metafysen hos voksende dyr ved næsten alle doser. Dette resultat afspejler stoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

### Reproduktionstoksicitet

Teratogenstudier blev udført på to arter, begge via subkutan administration. Der blev observeret teratogenicitet hos rotter ved doser på  $\geq 0,2$  mg/kg og sås tydeligt i form af ydre og viscerale misdannelser samt misdannelser i skelettet. Dystoki blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt), der blev afprøvet i rotter. Der blev ikke observeret teratogene eller embryo/føtal effekter hos kaniner, selvom maternal toksicitet blev bemærket ved 0,1 mg/kg på grund af nedsat niveau af serum calcium.

### Mutagenicitet og cancerogent potentiale

Zoledronsyre var ikke mutagen i de udførte mutagenicitetsprøver, og undersøgelse af carcinogenicitet kunne ikke påvise carcinogent potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol  
Natriumcitrat  
Vand til injektionsvæsker

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke komme i kontakt med calcium-holdige opløsninger. Lægemidlet må ikke blandes eller gives intravenøst sammen med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist i 24 timer ved 2-8°C og 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.  
For opbevaringsbetingelser efter åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Plastikflaske (cykloolefinik polymer) lukket med chlorbutyl/butyl-gummiprop og et aluminium fliplåg med violet flip-off plastskive.

Hver flaske indeholder 100 ml opløsning.

Zoledronsyre Teva Generics leveres i pakninger bestående af 1, 5 eller 10 flasker.

Pakningsstørrelserne bestående af 5 og 10 flasker leveres kun i multipakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Kun en klar infusionsvæske fri for partikler og misfarvning må benyttes.

Hvis infusionsvæsken opbevares i køleskab, skal den tempereres til stuetemperatur inden administration. Aseptiske arbejdsmetoder skal følges ved tilberedelse af infusionen.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

01/04/2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs  
hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning i poser.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver pose indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml af infusionsvæsken indeholder 0,05 mg vandfri zoledronsyre (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af osteoporose

- hos postmenopausale kvinder
- hos voksne mænd

med øget risiko for knoglebrud, inklusive personer med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

Behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinder
- hos voksne mænd

med øget risiko for fraktur.

Behandling af Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Patienter skal være passende hydreret før administration af Zoledronsyre Teva Generics. Dette gælder specielt for ældre patienter og for patienter, som er i behandling med diuretika.

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af Zoledronsyre Teva Generics.

#### Osteoporose

Til behandling af postmenopausal osteoporose, osteoporose hos mænd og behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling er den anbefalede dosis en enkelt intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre administreret en gang om året.

Den optimale varighed af bisfosfonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af zoledronsyre for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

Hos patienter med nylig lavenergi-hoftefraktur anbefales det at administrere zoledronsyre-infusion i mindst to uger efter hoftefrakturhelingen (se pkt. 5.1). Det anbefales at give en støddosis D-vitamin på 50.000 til 125.000 IE oralt eller intramuskulært før den første zoledronsyre-infusion hos patienter med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

#### Pagets sygdom

Til behandling af Pagets sygdom bør zoledronsyre kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne. Den anbefalede dosis er en enkelt intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre. Det tilrådes kraftigt hos patienter med Pagets sygdom at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig, i mindst 10 dage efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Efterbehandling af Pagets sygdom: Efter den første behandling med zoledronsyre ved Pagets sygdom er der observeret en længerevarende periode med remission hos responderende patienter. Efterbehandling gives som en ekstra intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre efter et interval på 1 år eller længere fra den første behandling til patienter, som har tilbagefald. Der er begrænsede tilgængelige data om efterbehandling af Pagets sygdom (se pkt. 5.1).

#### Særlig populationer

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Zoledronsyre er kontraindiceret til patienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med kreatininclearance  $\geq$  35 ml/min.

##### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2)

##### *Ældre ( $\geq$ 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig, da biotilgængelighed, fordeling og elimination var ens hos ældre patienter og yngre forsøgspersoner.

##### *Pædiatrisk population*

Zoledronsyres sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre (5 mg i 100 ml infusionsklar opløsning) administreres via en separat infusionsslange og ved en konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. For information angående infusion af Zoledronsyre Teva Generics se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Hypokalcæmi (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat nyrefunktion med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Nyrefunktion

Anvendelse af zoledronsyre til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

Nedsat nyrefunktion er observeret efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.8), specielt hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risici såsom fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig dialysebehandling (se pkt. 4.5) eller dehydrering som følge af behandling med zoledronsyre. Nedsat nyrefunktion er blevet observeret hos patienter efter en enkelt administration. Dialysekrævende nyresvigt eller letale tilfælde er i sjældne tilfælde opstået hos patienter med underliggende nyresygdom eller med en af risikofaktorerne beskrevet ovenfor.

Følgende forholdsregler bør tages for at minimere risikoen for nyrerelaterede bivirkninger:

- Før hver zoledronsyre-dosis bør kreatininclearance beregnes på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formelen.
- Forbigående øgning i serumkreatinin kan være højere hos patienter med underliggende nyresygdom.
- Monitorering af serumkreatinin bør overvejes hos risikopatienter.
- Zoledronsyre Teva Generics bør anvendes med forsigtighed, når det anvendes samtidigt med andre lægemidler, som kan påvirke nyrefunktionen (se pkt. 4.5).
- Patienter, specielt ældre patienter og patienter i behandling med diuretika, bør være passende hydreret forud for behandling med Zoledronsyre Teva Generics.
- En enkelt dosis Zoledronsyre Teva Generics bør ikke overstige 5 mg, og infusionsvarigheden bør være mindst 15 minutter (se pkt. 4.2).

##### Hypokalcæmi

Eksisterende hypokalcæmi skal behandles med tilstrækkelig indgivelse af calcium og D-vitamin, før behandling med zoledronsyre initieres (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser af mineralmetabolismen skal ligeledes behandles effektivt (fx hypoparathyroidisme, intestinal calciummalabsorption). Lægen bør overveje klinisk monitorering for disse patienter.

Forhøjet knogleomsætning er karakteristisk for Pagets sygdom af knoglerne. På grund af zoledronsyres hurtige effekt på knogleomsætningen kan der udvikles forbigående hypokalcæmi, til tider symptomatisk og almindeligvis maksimal inden for de første 10 dage efter infusion af zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af zoledronsyre. Yderligere tilrådes det kraftigt hos patienter med Pagets sygdom at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig i mindst 10 dage efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Patienterne bør informeres om symptomer på hypokalcæmi og få passende klinisk monitorering i risikoperioden. Måling af serum calcium inden infusion med zoledronsyre er anbefalet hos patienter med Pagets sygdom.

Alvorlig og til tider inhabiliterende knogle-, led- og/eller muskelsmerter er sjældent blevet rapporteret hos patienter behandlet med bisfosfonater, herunder zoledronsyre (se pkt. 4.8).

##### Osteonekrose af kæberne

Osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret hos patienter behandlet med zoledronsyre. Mange af de rapporterede tilfælde har været i forbindelse med tandoperationer, så som udtrækning af en tand. Et tandeftersyn med passende forebyggende tandbehandling bør overvejes før behandling med bisfosfonater hos patienter med flere samtidige risikofaktorer (fx cancer, kemoterapi, anti-angiogene lægemidler, kortikosteroider, dårlig mundhygiejne). Under behandling bør disse patienter om muligt

undgå invasiv tandbehandling. For patienter, som udvikler osteonekrose i kæberne under behandling med bisfosfonater, kan tandoperationer forværre disse forhold. For patienter med behov for tandoperationer er der ingen tilgængelige data, der viser, om stop af behandling med bisfosfonater reducerer risikoen for osteonekrose i kæben. Den behandlende læges kliniske bedømmelse bør bestemme behandlingsplanen for den enkelte patient baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

#### Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisfosfonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblique frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisfosfonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskafte. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisfosfonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

#### Generelt

Andre produkter, der indeholder zoledronsyre som aktivt stof, fås til onkologiindikationer. Patienter, der behandles med zoledronsyre, bør ikke behandles med sådanne produkter eller andre bisfosfonater samtidig, da den kombinerede effekt af disse lægemidler er ukendt.

Incidensen af post-dosis-symptomer, der opstår inden for de første tre dage efter administration af zoledronsyre, kan reduceres ved at administrere paracetamol eller ibuprofen kort efter administration af zoledronsyre.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 ml, dvs. det er praktisk taget "natriumfrit".

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk og påvirker ikke de humane cytochrom P450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2). Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55 % bundet), og interaktioner med stærkt proteinbundende stoffer på grund af fortrængning, er derfor usandsynlig.

Zoledronsyre elimineres via nyrerne. Forsigtighed tilrådes når zoledronsyre administreres samtidig med lægemidler, der har en signifikant indvirkning på nyrefunktionen (fx aminoglykosider eller diuretika, som kan forårsage dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan den systemiske virkning af samtidigt indgivne lægemidler, der primært udskilles via nyrerne, øges.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Zoledronsyre er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af zoledronsyre hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet inklusive malformationer (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

### Amning

Zoledronsyre er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om zoledronsyre udskilles i human mælk.

### Kvinder i den fertile alder

Zoledronsyre anbefales ikke til kvinder i den fertile alder.

### Fertilitet

Det blev vurderet, om zoledronsyre havde potentielle bivirkninger i rotter, der påvirkede fertiliteten hos den parenterale generation og F1-generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske effekter, som blev vurderet til at være relateret til lægemidlets hæmning af mobiliseringen af calcium i knoglerne, hvilket resulterede i periparturient hypokalcæmi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystocia og afslutning af studiet før tid. Derfor forhindrede disse resultater bestemmelse af zoledronsyres definitive effekt på fertilitet i mennesker.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Zoledronsyre Teva Generics påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger, såsom svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner; der er dog ikke foretaget undersøgelser af denne virkning med zoledronsyre.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede procentdel af patienter, som oplevede bivirkninger, var henholdsvis 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % efter første, anden og tredje infusion. Incidensen af individuelle bivirkninger efter første infusion var: Feber (17,1 %), muskelsmerter (7,8 %), influenzalignende symptomer (6,7 %), ledsmerter (4,8 %) og hovedpine (5,1 %). Incidensen af disse bivirkninger faldt markant ved de efterfølgende årlige doser zoledronsyre. Størstedelen af disse bivirkninger opstår inden for de første tre dage efter administration af zoledronsyre. Størstedelen af disse bivirkninger var milde til moderate og ophørte inden for tre dage efter bivirkningens opståen. Procentdelen af patienter, som oplevede bivirkninger, var lavere i et mindre studie (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % efter henholdsvis den første, anden og tredje infusion), hvor profylakse mod bivirkninger blev anvendt.

I HORIZON – Betydningsfuld Fraktur Studie [PFT] (se pkt. 5.1) var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5 % (96 ud af 3.852) og 1,9 % (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis zoledronsyre og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtet hændelse var øget hos patienter i behandling med zoledronsyre (1,3 %) (51 ud af 3.862) sammenlignet med patienter som modtog placebo (0,6 %) (22 ud af 3.852). Mekanismen bag den øgede forekomst af atrieflimren er ukendt. I osteoporoseforsøget (PFT, HORIZON – Tilbagevendende Fraktur Studie [RFT] var den samlede incidens for atrieflimren sammenlignelig for zoledronsyre (2,6 %) og placebo (2,1 %). For alvorlige bivirkninger af atrieflimren var den samlede incidens 1,3 % for zoledronsyre og 0,8 % for placebo.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i tabel 1 er anført i henhold til MedDRA organklassificering og frekvens.

Frekvenserne er defineret ved brug af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1

|                                           |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b> | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Influenza, nasofaryngit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Anæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Immunsystemet</b>                      | <i>Ikke kendt**</i>                                                                              | Hypersensitivitetsreaktioner inklusive sjældne tilfælde af bronkokonstriktion, urticaria og angioødem og meget sjældne tilfælde af anafylaktisk reaktion/shock                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>            | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i>                                                      | Hypokalcæmi*<br>Anoreksi, nedsat appetit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Psyriske forstyrrelser</b>             | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Søvnløshed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Nervesystemet</b>                      | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i>                                                      | Hovedpine, svimmelhed<br>Letargi, paræstesi, somnolens (søvnliggende bevidsthedssvækkelse), tremor, synkope, dysgeusi                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Øjne</b>                               | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i><br><i>Sjælden</i><br><i>Ikke kendt**</i>             | Okulær hyperæmi<br>Konjunktivit, øjensmerter<br>Uveit, episklerit, irit<br>Sklerit og orbital inflammation                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Øre og labyrint</b>                    | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Vertigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Hjerte</b>                             | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i>                                                      | Atrieflimren<br>Palpitationer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>                 | <i>Ikke almindelig</i><br><i>Ikke kendt**</i>                                                    | Forhøjet blodtryk, rødmen<br>Hypotension (nogle af patienterne havde underliggende risikofaktorer)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>    | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Hoste, dyspnø                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                  | <i>Almindelig</i><br><i>Ikke almindelig</i>                                                      | Kvalme, opkastning, diarré<br>Dyspepsi, øvre mavesmerter, mavesmerter, gastroøsofageal reflukssygdom, forstoppelse, mundtørhed, øsofagit, tandpine, gastrit <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Hud og subkutane væv</b>               | <i>Ikke almindelig</i>                                                                           | Udslæt, hyperhidrose, pruritus, erytem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>  | <i>Almindelig</i><br><br><i>Ikke almindelig</i><br><br><i>Sjælden</i><br><br><i>Ikke kendt**</i> | Muskelsmerter, ledsmerter, knoglesmerter, rygsmerter, ekstremitetssmerter<br>Nakkesmerter, stivhed i bevægeapparatet, hævelse af led, muskelkramper, skuldersmerter, muskuloskeletale smerter i brystregionen, muskuloskeletale smerter, ledstivhed, artrit, muskelsvækkelse<br>Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer† (bisfosfonat klasseeffekt)<br>Kæbeosteonekrose (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter) |

|                                                                |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nyrer og urinveje</b>                                       | <i>Ikke almindelig</i>  | Serumkreatinin øget, pollakisuri, proteinuri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                | <i>Ikke kendt**</i>     | Nedsat nyrefunktion. Sjældne tilfælde af dialysekrævende nyresvigt og sjældne tilfælde med letal udgang er rapporteret hos patienter med forudeksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risikofaktorer som fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig anvendelse af diuretika eller dehydrering efter behandlingen med Zoledronsyre Teva Generics (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter) |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> | <i>Meget almindelig</i> | Feber                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | <i>Almindelig</i>       | Influenzalignende symptomer, kulderystelser, træthed, asteni, smerter, utilpashed, reaktioner på infusionsstedet                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                | <i>Ikke almindelig</i>  | Perifert ødem, tørst, akut-fase reaktion, ikke-kardielle brystsmerter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | <i>Ikke kendt**</i>     | Dehydrering sekundært til symptomer som feber, opkastning og diarré efter behandlingen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Undersøgelser</b>                                           | <i>Almindelig</i>       | Stigning i C-reaktivt protein                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                | <i>Ikke almindelig</i>  | Nedsat calcium i blodet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

# Observeret i patienter, der samtidigt tager glukokortikoider.

\* Kun almindelig ved Pagets sygdom.

\*\* Baseret på post-marketing rapporter. Frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

† Set efter markedsføring.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Klasseeffekter:

##### *Nedsat nyrefunktion*

Zoledronsyre er associeret med nedsat nyrefunktion manifesteret som en forringelse af nyrefunktionen (dvs. øget serumkreatinin) og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Nedsat nyrefunktion er set efter administration af zoledronsyre, specielt hos patienter med eksisterende nyreproblemer eller yderligere risikofaktorer (fx ældre patienter, cancerpatienter i kemoterapibehandling, samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler, samtidig behandling med diuretika, svær dehydrering), hvoraf de fleste modtog en dosis på 4 mg hver 3.-4. uge, men det er set hos patienter efter en enkelt administration.

I kliniske studier om osteoporose var ændringen i kreatininclearance (målt årligt før dosering) og incidensen af nyresvigt og nedsat nyrefunktion sammenlignelig for zoledronsyre- og placebobehandlings-gruppen over tre år. Der sås en forbigående stigning i serumkreatinin inden for 10 dage hos 1,8 % af patienterne behandlet med zoledronsyre mod 0,8 % hos patienterne behandlet med placebo.

##### *Hypokalcæmi*

I kliniske studier om osteoporose havde omkring 0,2 % af patienterne et betydeligt fald i serumcalciumniveauet (mindre end 1,87 mmol/l) efter administration af zoledronsyre. Der sås ingen symptomatiske tilfælde af hypokalcæmi.

I forsøgene med Pagets sygdom sås der hypokalcæmi hos ca. 1 % af patienterne, og det forsvandt hos alle.

Laboratorieundersøgelser viste forbigående kalciumniveauer under den normale referenceværdi (mindre end 2,10 mmol/l) hos 2,3 % af de zoledronsyre-behandlede patienter i et større klinisk studie sammenlignet med 21 % af zoledronsyre-behandlede patienter i de kliniske forsøg med Pagets sygdom. Frekvensen af hypokalcæmi var meget lavere efter de efterfølgende infusioner.

Alle patienter modtog tilstrækkeligt D-vitamin- og calciumtilskud i det postmenopausale osteoporosestudie, forebyggelsesstudiet af kliniske frakturer efter hoftefraktur, og studierne med Pagets sygdom (se også pkt. 4.2). I forebyggelsesstudiet for kliniske frakturer efter en nylig hoftefraktur blev D-vitamin niveauet ikke målt rutinemæssigt, men flertallet af patienter modtog en støddosis D-vitamin forud for administrationen af zoledronsyre (se pkt. 4.2).

#### *Lokale reaktioner*

I et større klinisk studie blev der rapporteret lokale reaktioner som rødme, hævelse og/eller smerter på infusionsstedet (0,7 %) efter administration af zoledronsyre.

#### *Osteonekrose af kæberne*

I sjældne tilfælde er osteonekrose (primært i kæberne) blevet rapporteret overvejende hos cancerpatienter, der er i behandling med bisfosfonater, herunder zoledronsyre. Mange af disse patienter viste tegn på lokal infektion inklusive osteomyelitis, og størstedelen af rapporterne refererer til cancerpatienter, som har fået trukket en tand ud eller har fået foretaget andre tandoperationer. Der er mange veldokumenterede risikofaktorer for osteonekrose i kæberne inklusive cancer-diagnose, samtidige behandlinger (fx kemoterapi, anti-angiogene lægemidler, strålebehandling, kortikosteroider) og følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion, præ-eksisterende tandsygdomme). Det er klogt at undgå tandoperationer, fordi helbredelsen kan blive forlænget (se pkt. 4.4). I et større klinisk studie med 7.736 patienter er der rapporteret om osteonekrose i kæberne hos en patient behandlet med Zoledronsyre Teva Generics og en patient behandlet med placebo. I begge tilfælde er det forsvundet.

#### *Atypiske frakturer på femur*

Efter dette lægemiddel kom på markedet er følgende reaktioner blevet rapporteret (sjælden hyppighed): atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer (en klasseeffekt for bisfosfonater).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med akut overdosering. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede, bør derfor overvåges nøje. I tilfælde af klinisk signifikant hypokalcæmi kan tilstanden reverseres ved supplerende oral calcium og/eller intravenøs infusion af calciumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af knoglesygdomme, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

#### Virkningsmekanisme

Zoledronsyre tilhører gruppen af nitrogenholdige bisfosfonater og virker primært på knoglerne. Det er en inhibitor af osteoklastisk medieret knogleresorption.

### Farmakodynamisk virkning

De selektive virkninger af bisfosfonater på knogler er baseret på deres høje affinitet til mineraliseret knogle.

Zoledronsyras primære molekyllære mål i osteoklasterne er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den lange virkningsvarighed af zoledronsyre kan tilskrives høj bindingsaffinitet til det aktive site i farnesylpyrofosfatsyntase (FPP) og dets stærke bindingsaffinitet til knoglemineral.

Forhøjede postmenopausal knogleomsætning mindskedes hurtigt ved behandling med zoledronsyre. Laveste niveau blev nået for resorptionsmarkører efter 7 dage og for formationsmarkører efter 12 uger. Derefter stabiliseredes knoglemarkører inden for det præmenopausale interval. Der var ingen progressiv reduktion af knogleomsætningsmarkører ved gentagen årlig dosering.

### Klinisk effekt ved behandling af postmenopausal osteoporose [PFT]

Virkning og sikkerhed af zoledronsyre 5 mg en gang årligt i 3 konsekutive år er påvist hos postmenopausale kvinder (7.736 kvinder i alderen 65-89 år) med enten: en knoglemineraltæthed (BMD) med en t-score for lårbenshalsen  $\leq -1,5$ , og mindst to milde eller en moderat eksisterende vertebral(e) fraktur(er); eller en BMD T-score for lårbenshalsen  $\leq -2,5$  med eller uden bevis for eksisterende vertebral (e) fraktur(er). 85 % af patienterne blev behandlet med bisfosfonat for første gang. Kvinder, som blev evalueret for incidens af vertebrale frakturer, modtog ikke samtidig osteoporosebehandling, hvilket var tilladt for kvinder, som bidrog til evalueringerne af hoftefrakturer og alle kliniske frakturer. Samtidig osteoporosebehandling omfattede: calcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men udelukkede andre bisfosfonater. Alle kvinder modtog 1.000 til 1.500 mg usammensat calcium og 400 til 1.200 IU D-vitamintilskud dagligt.

### *Effekt på morfometriske vertebrale frakturer*

Zoledronsyre Teva Generics reducerede incidensen af en eller flere nye vertebrale frakturer signifikant over 3 år og så tidligt som ved 1 år (se tabel 2).

**Tabel 2      Resumé af effekt på vertebrale frakturer ved 12, 24 og 36 måneder**

| Resultat                                | Zoledronsyre (%) | Placebo (%) | Absolut reduktion af frakturincidens % (CI) | Relativ reduktion af frakturincidens % (CI) |
|-----------------------------------------|------------------|-------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Mindst en ny vertebral fraktur (0-1 år) | 1,5              | 3,7         | 2,2 (1,4, 3,1)                              | 60 (43, 72)**                               |
| Mindst en ny vertebral fraktur (0-2 år) | 2,2              | 7,7         | 5,5 (4,4, 6,6)                              | 71 (62, 78)**                               |
| Mindst en ny vertebral fraktur (0-3 år) | 3,3              | 10,9        | 7,6 (6,3, 9,0)                              | 70 (62, 76)**                               |
| ** p <0,0001                            |                  |             |                                             |                                             |

Patienter på 75 år og derover, der blev behandlet med zoledronsyre, reducerede risikoen med 60 % for vertebral fraktur sammenlignet med placebo patienter (p<0,0001).

### *Effekt på hoftefrakturer*

Zoledronsyre viste en konsistent effekt over 3 år på 41 % reduktion i risikoen for hoftefrakturer (95 % CI, 17 % til 58 %). Hændelsesraten for hoftefrakturer var 1,44 % for patienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 2,49 % for patienter behandlet med placebo. Risikoreduktionen var 51 % for patienter som ikke havde fået bisfosfonat tidligere og 42 % for patienter, som fik lov at være i samtidig osteoporosebehandling.

### *Effekt på alle kliniske frakturer*

Alle kliniske frakturer blev verificeret ud fra radiografi og/eller klinisk dokumentation. Et resumé af resultaterne er præsenteret i tabel 3.

**Tabel 3 Sammenligninger mellem behandlinger af incidensen af vigtige kliniske frakturvariabler over 3 år**

| Resultat                                                                                                                                                                                    | Zoledronsyre<br>(N=3.875)<br>hændelses-<br>rate (%) | Placebo<br>(N=3.861)<br>hændelses-<br>rate (%) | Absolut reduktion i<br>frakturhændelses-<br>rate %<br>(CI) | Relativ<br>risikoreduktion i<br>frakturincidens<br>% (CI) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Alle kliniske frakturer (1)                                                                                                                                                                 | 8,4                                                 | 12,8                                           | 4,4 (3,0, 5,8)                                             | 33 (23, 42)**                                             |
| Klinisk vertebral fraktur (2)                                                                                                                                                               | 0,5                                                 | 2,6                                            | 2,1 (1,5, 2,7)                                             | 77 (63, 86)**                                             |
| Ikke-vertebral fraktur (1)                                                                                                                                                                  | 8,0                                                 | 10,7                                           | 2,7 (1,4, 4,0)                                             | 25 (13, 36)*                                              |
| <p>*p-værdi &lt;0,001, **p-værdi &lt;0,0001<br/>           (1) Ekskl. frakturer på fingre, tær og ansigt<br/>           (2) Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler</p> |                                                     |                                                |                                                            |                                                           |

#### Effekt på knoglemineraltæthed (BMD)

Zoledronsyre øgede BMD signifikant ved den lumbale columna, hofte og distale radius i forhold til behandling med placebo på alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder). Behandling med zoledronsyre resulterede i en øgning af BMD med 6,7 % ved den lumbale columna, 6,0 % ved total hofte, 5,1 % ved lårbenshals og 3,2 % ved den distale radius over 3 år sammenlignet med placebo.

#### Knoglehistologi

Der blev udført biopsier fra crista iliaca 1 år efter den tredje årlige dose på 152 postmenopausale patienter med osteoporose behandlet med zoledronsyre (N=82) eller placebo (N=70). Den histomorfometriske analyse viste en 63 % reduktion i knogleomsætningen. Hos patienter behandlet med zoledronsyre blev der ikke påvist nogen osteomalaci, marvffibrose eller dannelse af spongiøst knoglevæv. Tetracyklinmarkering kunne påvises i alle, undtagen en, af de 82 biopsier fra patienter på zoledronsyre. MikroCT-analysen (µCT) påviste øget trabekulær knoglevolumen og bevarelse af trabekulær knoglearkitektur hos patienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo.

#### Knogleomsætningsmarkører

Knoglespecifik basisk fosfatase (bone-specific alkaline phosphatase – BSAP), serum N-terminal propeptid af type I-collagen (P1NP) og serum beta-C-telopeptider (b-CTX) blev evalueret i subsæt fra 517 til 1.246 patienter med jævne mellemrum under hele studiet. Behandling med en årlig zoledronsyre-dosis på 5 mg reducerede BSAP signifikant med 30 % i forhold til baseline ved 12 måneder, hvilket blev opretholdt med 28 % under baselineniveau ved 36 måneder. P1NP var signifikant reduceret med 61 % under baselineniveau ved 12 måneder, og dette blev opretholdt med 52 % under baseline ved 36 måneder. B-CTX var signifikant reduceret med 61 % under baselineniveau ved 12 måneder, og det blev opretholdt med 55 % under baseline ved 36 måneder. I hele denne periode lå knogleomsætningsmarkørerne inden for det præmenopausale interval ved udgangen af hvert år. Gentagen dosering førte ikke til yderligere reduktion af knogleomsætningsmarkørerne.

#### Effekt på højde

I det treårige osteoporosestudie blev den stående højde målt årligt med et stadiometer. Zoledronsyre-gruppen viste ca. 2,5 mm mindre højdetab sammenlignet med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

#### Dage med nedsat funktionsevne

Zoledronsyre reducerede signifikant det gennemsnitlige antal dage med begrænset aktivitet og antal dage med sengeleje på grund af rygsmerte med henholdsvis 17,9 dage og 11,3 dage sammenlignet med placebo og reducerede signifikant det gennemsnitlige antal dage med begrænset aktivitet og dage med sengeleje på grund af frakturer med henholdsvis 2,9 dage og 0,5 dage sammenlignet med placebo (alle p<0,01).

### Klinisk effekt i behandlingen af osteoporose hos patienter med øget frakturrisiko efter nylig hoftefraktur (RTF)

Incidensen af kliniske frakturer, herunder vertebrale og non-vertebrale frakturer samt hoftefrakturer, blev bedømt i 2.127 mænd og kvinder i alderen 50-59 år (gennemsnitsalder 74,5 år) med en nylig (inden for 90 dage) lavenergi-hoftefraktur, som blev fulgt i gennemsnitligt 2 år på studiemedicin. Omkring 42 % af patienterne havde en lårbenshals BMD T-score lavere end -2,5 og omkring 45 % af patienterne havde en lårbenshals BMD T-score over -2,5. Zoledronsyre blev administreret en gang årligt, indtil mindst 211 patienter i forsøgspopulationen havde bekræftede kliniske frakturer. D-vitamin niveauerne blev ikke målt rutinemæssigt, men en støddosis D-vitamin (50.000 til 125.000 IE oralt eller intramuskulært) blev givet til flertallet af patienterne 2 uger før infusionen. Alle deltagere modtog dagligt 1.000 til 1.500 mg usammensat calcium plus 800 til 1.200 IE D-vitaminsupplement. 95 % af patienterne modtog deres infusion to eller flere uger efter hoftefrakturen blev behandlet, og gennemsnitstidspunktet for infusion var ca. 6 uger efter hoftefrakturhelingen. Den primære effektvariabel var incidensen af kliniske frakturer i løbet af studiet.

#### *Effekt på alle kliniske frakturer*

Incidensraten af vigtige kliniske frakturvariabler er angivet i tabel 4.

**Tabel 4 Sammenligninger mellem behandlinger af incidensen af vigtige kliniske frakturvariabler**

| Resultat                                                                                                                                             | Zoledronsyre<br>(N=1.065)<br>hændelses-<br>rate (%) | Placebo<br>(N=1.062)<br>hændelses-<br>rate (%) | Absolut reduktion i<br>frakturhændelses-<br>rate %<br>(CI) | Relativ<br>risikoreduktion i<br>frakturincidens<br>% (CI) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Alle kliniske frakturer (1)                                                                                                                          | 8,6                                                 | 13,9                                           | 5,3 (2,3, 8,3)                                             | 35 (26, 50)**                                             |
| Klinisk vertebral fraktur (2)                                                                                                                        | 1,7                                                 | 3,8                                            | 2,1 (0,5, 3,7)                                             | 46 (8, 68)*                                               |
| Ikke-vertebral fraktur (1)                                                                                                                           | 7,6                                                 | 10,7                                           | 3,1 (0,3, 5,9)                                             | 27 (2, 45)*                                               |
| *p-værdi <0,05, **p-værdi <0,01<br>(1) Ekskl. frakturer på fingre, tæer og ansigt<br>(2) Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler |                                                     |                                                |                                                            |                                                           |

Studiet var ikke designet til at måle signifikante forskelle i hoftefraktur, men der ses en tendens mod reduktion i nye hoftefrakturer.

All cause mortaliteten var 10 % (101 patienter) i gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Det svarer til en reduktion på 28 % i risikoen for all cause mortalitet (p=0,01).

Incidensen af forsinket heling af hoftefrakturer var sammenlignelig mellem zoledronsyre (34 [3,2 %]) og placebo (29 [2,7 %]).

#### *Effekt på knoglemineraldensitet (BMD)*

I HORIZON-RFT-studiet forøgede zoledronsyre-behandling signifikant BMD i forhold til placebo ved hofteledet og lårbenshalsen ved alle tidspunkter (12, 24 og 36 måneder). Behandling med zoledronsyre resulterede i 5,4 % stigning i BMD på hele hoften og 4,3 % ved lårbenshalsen over 24 måneder sammenlignet med placebo.

### Klinisk effekt hos mænd

I HORIZON-RTF studiet blev 508 mænd randomiseret og 185 patienter fik BMD bedømt ved 24 måneder. Ved 24 måneder blev der observeret en signifikant øgning på 3,6 % i BMD over hele hoften hos patienter, som blev behandlet med zoledronsyre, svarende til effekten observeret hos post-menopausale kvinder i HORIZON-PFT studiet. Studiet var ikke dimensioneret til at vise en reduktion i kliniske frakturer hos mænd; incidensen af kliniske frakturer var 7,5 % hos mænd behandlet med zoledronsyre i forhold til 8,7 % for placebo.

I et andet studie, som omfattede mænd, (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion af zoledronsyre non-inferiør i forhold til ugentlig alendronat for den procentuelle ændring i lænderyg-BMD ved måned 24 i forhold til baseline.

### Klinisk effekt ved osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

Effekten og sikkerheden af zoledronsyre ved behandling og forebyggelse af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling blev vurderet i et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, stratificeret, aktivt kontrolleret studie med 833 mænd og kvinder i alderen 18-85 år (gennemsnitsalder for mænd 56,4 år; for kvinder 53,5 år) behandlet med > 7,5 mg prednisolon (eller tilsvarende) oralt dagligt. Patienterne blev inddelt i forhold til varigheden af deres glukokortikoidbehandling før randomisering ( $\leq 3$  måneder *versus*  $> 3$  måneder). Varigheden af forsøget var 1 år. Patienterne blev randomiseret til behandling med enten en enkelt infusion zoledronsyre 5 mg eller oralt risedronat 5 mg daglig i 1 år. Alle deltagere fik 1.000 mg usammensat calcium plus 400 til 1.000 IE D-vitamin pr. dag. Effekt blev påvist, hvis non-inferioritet over for risedronat blev vist sekventielt med hensyn til den procentuelle forandring i BMD i lænderygsøjlen efter 12 måneder i forhold til basisniveau i undergrupperne for henholdsvis behandling og forebyggelse. Hovedparten af patienterne fortsatte med at få glukokortikoider i det år, studiet varede.

### Effekt på knoglemineraltæthed (BMD)

Stigningen i BMD var signifikant større i lænderygsøjlen og lårbenshalsen efter 12 måneder i gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med risedronat (alle  $p < 0,03$ ). I undergruppen med patienter, der havde fået glukokortikoider i 3 måneder eller derunder før randomisering, øgede zoledronsyre lænderygsøjlen BMD med 4,06 % i forhold til 2,71 % for risedronat (middeldifference: 1,36 %;  $p < 0,001$ ). I undergruppen med patienter, der havde fået glukokortikoider i mindre end 3 måneder før randomisering, øgede zoledronsyre BMD i lænderygsøjlen med 2,60 % i forhold til 0,64 % for risedronat (middeldifference: 1,96 %;  $p > 0,001$ ). Studiet havde ikke styrke til at vise reduktion i kliniske frakturer sammenlignet med risedronat. Incidensen af frakturer var 8 for zoledronsyre-behandlede patienter *versus* 7 for risedronatbehandlede patienter ( $p=0,8055$ ).

### Klinisk effekt ved behandling af Pagets sygdom af knoglerne

Zoledronsyre blev undersøgt hos mænd og kvinder i alderen over 30 år med primært mild til moderat Pagets sygdom af knoglerne (gennemsnitlig serum alkalisk fosfatase niveau på 2,6-3,0 gange den øvre grænseværdi for det normale aldersspecifikke referenceområde ved inklusion i studiet) bekræftet ved radiografisk påvisning.

Effekten af én infusion på 5 mg zoledronsyre *versus* daglige doser på 30 mg risedronat i 2 måneder blev vist i to sammenligningsstudier med en varighed på 6 måneder. Efter 6 måneder viste zoledronsyre respons hos 96 % (169/176) og en serum alkalisk fosfatase (SAP) normaliseringsrate hos 89 % (156/176) sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat (alle  $p < 0,001$ ).

I de poolede resultater blev der for zoledronsyre og risedronat observeret lignende nedsættelse i sværhedsgraden af smerte og score for smerteinterferens relativt i forhold til baseline i løbet af 6 måneder.

Patienter, som blev klassificeret som respondere efter 6 måneders hovedstudie, var egnet til at deltage i et udvidet opfølgingsstudie. Af de 153 patienter behandlet med zoledronsyre og 115 patienter behandlet med risedronat, som deltog i et udvidet observationsstudie, var andelen af patienter, som

afsluttede den udvidede observationsperiode (efter en gennemsnitlig opfølgingsvarighed på 3,8 år efter dosering) pga. behov for efterbehandling (klinisk bedømmelse), højere for risedronat (48 patienter eller 41,7 %) end for zoledronsyre (11 patienter eller 7,2 %). Ved Pagets sygdom var gennemsnitstiden fra den første dosis til afslutning af den udvidede observationsperiode pga. behov for efterbehandling længere for zoledronsyre (7,7 år) end for risedronat (5,1 år).

Seks patienter, som opnåede terapeutisk respons 6 måneder efter behandling med zoledronsyre, og som senere fik sygdomstilbagefald i den udvidede opfølgingsperiode, blev efterbehandlet med zoledronsyre gennemsnitligt 6,5 år efter første behandling. Fem af de 6 patienter havde SAP inden for normalområdet ved måned 6 (*Last Observation Carried Forward*, LOCF).

Knoglehistologi blev evalueret hos 7 patienter med Pagets sygdom 6 måneder efter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultater af knoglebiopsi viste knogler af normal kvalitet og ingen nedsat remodellering af knoglerne og ingen mineraliseringsdefekter. Disse resultater var i overensstemmelse med målinger af biokemiske markører, som viste normal knogleomsætning.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med zoledronsyre i alle undergrupper af den pædiatriske population for Pagets knoglesygdom, osteoporose hos mænd og post-menopausale kvinder med øget risiko for fraktur, og forebyggelse af kliniske frakturer efter hoftefraktur hos mænd og kvinder (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enkeltinfusioner og gentagne infusioner over 5 og 15 minutter af 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre til 64 patienter gav nedenstående farmakokinetiske data, som viste sig at være uafhængige af dosis.

### Fordeling

Efter påbegyndelse af infusion med zoledronsyre, øges plasmakoncentrationen af den aktive substans hurtigt, og maksimal koncentration nås ved slutningen af infusionsperioden, efterfulgt af et hurtigt fald til < 10 % af maksimalkoncentrationen efter 4 timer og < 1 % af maksimalkoncentrationen efter 24 timer, med en efterfølgende forlænget periode med meget lave koncentrationer der ikke overstiger 0,1 % af den maksimale koncentration.

### Elimination

Intravenøst administreret zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på  $t_{1/2\alpha}$  0,24 og  $t_{1/2\beta}$  1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på  $t_{1/2\gamma}$  146 timer. Der var ingen akkumulering af den aktive substans i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. De tidlige dispositionsfaser ( $\alpha$  og  $\beta$  med ovenstående  $t_{1/2}$ -værdier) repræsenterer formentlig hurtigt optag i knogle og udskillelse via nyrerne.

Zoledronsyre metaboliseres ikke og udskilles i uændret form gennem nyrerne. I løbet af de første 24 timer findes  $39 \pm 16$  % af den indgivne dosis i urinen, hvorimod den resterende mængde primært er bundet til knoglevæv. Denne optagelse i knoglevæv er fælles for alle bisfosfonater og er formentlig en konsekvens af den strukturelle lighed med pyrofosfat. Som for andre bisfosfonater er retentionstiden af zoledronsyre i knogler meget lang. Fra knoglevæv afgives den meget langsomt tilbage til det systemiske kredsløb og elimineres gennem nyrerne. Total legemsclearance er  $5,04 \pm 2,5$  l/time uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Inter- og intraindividuel variation i zoledronsyreclearance i plasma er vist at være henholdsvis 36 % og 34 %. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30 % nedgang i zoledronsyrekoncentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen effekt på arealet under plasmakoncentration *versus* tid kurven.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler og zoledronsyre. Siden zoledronsyre ikke metaboliseres i mennesker, og da stoffet havde lille eller ingen effekt som en direkte virkende og/eller irreversibel metabolismeafhængig hæmmer af P450 enzymer, er det usandsynligt, at zoledronsyre reducerer den metaboliske udskillelse af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 enzymesystemet. Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55 % bundet), og bindingen er uafhængig af koncentrationen. Af denne grund er interaktioner med stærkt proteinbundede stoffer på grund af fortrængning usandsynlig.

### Specielle populationer (se pkt. 4.2)

#### *Nedsat nyrefunktion*

Den renale clearance af zoledronsyre korrelerer tydeligt med kreatininclearance, idet den renale clearance udgjorde  $75 \pm 33$  % af kreatininclearance, hvilket viste en median på  $84 \pm 29$  ml/min (varierende fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 undersøgte patienter. Der blev observeret mindre stigninger i  $AUC_{(0-24h)}$  på 30 % til 40 % ved mild til moderat nedsat nyrefunktion i forhold til en patient med normal nyrefunktion. Manglende akkumulering af stof givet som flere doser uanset nyrefunktionen, indikerer, at dosisjustering af zoledronsyre ved mild ( $Cl_{kr} = 50-80$  ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion ned til en kreatininclearance på 35 ml/min ikke er nødvendig. Anvendelse af Zoledronsyre Teva Generics til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

### Akut toksicitet

Den højeste ikke-letale intravenøse enkeltdosis var 10 mg/kg legemsvægt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter. I enkelt-dosis infusions hundestudier, administreret over 15 minutter, var 1,0 mg/kg (6 gange den anbefalede humane terapeutiske eksponering baseret på AUC) fint tolereret uden nyreproblemer.

### Subkronisk og kronisk toksicitet

I intravenøse infusionsstudier blev renal tolerabilitet overfor zoledronsyre bestemt hos rotter, som fik 0,6 mg/kg givet som 15 minutters infusion i alt seks gange med 3 dages interval (for en kumulativ dosis svarende til AUC niveau cirka 6 gange højere den humane terapeutiske eksponering), mens fem 15 minutters infusioner af 0,25 mg/kg blev administreret med 2-3 ugers interval (en kumulativ dosis svarende til 7 gange den humane terapeutiske eksponering) hos hunde var fint tolereret. I intravenøse bolusstudier faldt dosis, som var fint tolereret med stigende studievarighed: 0,2 og 0,02 mg/kg dagligt var fint tolereret i 4 uger hos henholdsvis rotter og hunde, men kun 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hos henholdsvis rotter og hunde, når det indgives i 52 uger.

Længerevarende gentaget administration, som gav tilstrækkelig kumulativ højere eksponering end maksimal dosis beregnet til human terapi, viste toksikologiske effekter på andre organer, inklusiv mavetarmkanalen og lever, og på det intravenøse injektionssted. Den kliniske relevans af resultaterne er ikke kendt. Det mest almindelige resultat ved studier med gentaget indgift var øget primær spongiosa i rørknoqlernes metafysen hos voksende dyr ved næsten alle doser. Dette resultat afspejler stoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

### Reproduktionstoksicitet

Teratogenstudier blev udført på to arter, begge via subkutan administration. Der blev observeret teratogenicitet hos rotter ved doser på  $\geq 0,2$  mg/kg og sås tydeligt i form af ydre og viscerale misdannelser samt misdannelser i skelettet. Dystoki blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt), der blev afprøvet i rotter. Der blev ikke observeret teratogene eller embryo/føtal effekter hos kaniner, selvom maternal toksicitet blev bemærket ved 0,1 mg/kg på grund af nedsat niveau af serum calcium.

### Mutagenicitet og cancerogent potentiale

Zoledronsyre var ikke mutagen i de udførte mutagenicitetsprøver, og undersøgelse af carcinogenicitet kunne ikke påvise carcinogent potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mannitol  
Natriumcitrat  
Vand til injektionsvæsker

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke komme i kontakt med calcium-holdige opløsninger. Lægemidlet må ikke blandes eller gives intravenøst sammen med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Kemisk og fysisk stabilitet er påvist i 24 timer ved 2-8°C og 25°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under temperaturer på 30°C.  
For opbevaringsbetingelser efter åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flerlagspose af polyolefin/styren-ethylen-butylen (SEB) med SFC polypropyleninfusionsport lukket med gummiprop og låg.

Hver pose indeholder 100 ml opløsning.

Zoledronsyre Teva Generics leveres i multipakninger bestående af 5 eller 10 poser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Kun en klar infusionsvæske fri for partikler og misfarvning må benyttes.

Hvis infusionsvæsken opbevares i køleskab, skal den tempereres til stuetemperatur inden administration. Aseptiske arbejdsmetoder skal følges ved tilberedelse af infusionen.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/004  
EU/1/14/912/005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

01/04/2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs  
hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

TEVA Gyógyszergyár Zrt.  
Táncsics Mihály út 82.  
Gödöllő 2100  
Ungarn

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

På tidspunktet for udstedelsen af markedsføringstilladelsen er det ikke påkrævet, at der fremsendes PSUR'er for dette lægemiddel. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal imidlertid fremsende PSUR'er, såfremt lægemidlet bliver inkluderet på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre at uddannelsesprogrammet, der er udarbejdet for de godkendte indikationer – behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder

og mænd med øget risiko for knoglebrud, inklusive personer med en nylig lavenergi-hoftefraktur og behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling hos postmenopausale kvinder og mænd med øget risiko for fraktur – opdateres. Uddannelsesprogrammet indeholder følgende:

- Lægeundervisningsmateriale
- Patientinformationspakke

Lægeundervisningsmaterialet skal indeholde følgende hovedelementer:

- Produktresuméet
- Informationskort med følgende hovedbudskaber:
  - Nødvendigheden af inden hver behandling med Zoledronsyre Teva Generics at beregne kreatininclearance på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formelen
  - Kontraindiceret til patienter med kreatininclearance < 35 ml/min
  - Kontraindikationer hos gravide og ammende kvinder grundet potentiel teratogenicitet
  - Nødvendigheden af at sikre passende hydrering af patienten specielt ældre patienter og patienter i diuretisk behandling
  - Nødvendigheden af at infusere Zoledronsyre Teva Generics langsomt over en periode på mindst 15 minutter
  - Doseringsregime én gang årligt
  - Tilstrækkelig calcium- og Vitamin D-optag er anbefalet i forbindelse med zoledronsyre-administration
  - Nødvendigheden af passende fysisk aktivitet, rygestop og sund diæt
- Patientinformationspakke

Patientinformationspakken skal stilles til rådighed og indeholde følgende hovedbudskaber:

- Indlægsseddel
- Kontraindikation hos patienter med alvorlige nyreproblemer
- Kontraindikation hos gravide og ammende kvinder
- Behovet for tilstrækkeligt indtag af calcium- og Vitamin D-tilskud, passende fysisk aktivitet, rygestop og sund diæt
- Væsentlige tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger
- Hvornår det er nødvendigt at opsøge sundhedspersonale

### **BILAG III**

#### **ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE (uden blue box)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning i flasker  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver flaske indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).  
Hver ml af opløsningen indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

1 flaske med 100 ml

Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNING (med blue box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning i flasker  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver flaske indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).  
Hver ml af opløsningen indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

Multipakning: 5 flasker x 100 ml

Multipakning: 10 flasker x 100 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE (med blue box)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning i flasker  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver flaske indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).  
Hver ml af opløsningen indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning  
1 flaske med 100 ml.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****FLASKENS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 flaske indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).  
Hver ml af opløsningen indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning  
100 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**POSE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver pose indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).  
Hver ml af opløsningen indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning  
100 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/004  
EU/1/14/912/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****YDERPOSE (uden blue box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver pose indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).  
Hver ml af opløsningen indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning  
1 pose med 100 ml  
Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/004  
EU/1/14/912/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE (med blue box)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver pose indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).  
Hver ml af opløsningen indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning  
Multipakning: 5 poser x 100 ml  
Multipakning: 10 poser x 100 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/912/004  
EU/1/14/912/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

#### **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning i flasker** zoledronsyre

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at blive behandlet med Zoledronsyre Teva Generics
3. Sådan får du Zoledronsyre Teva Generics
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Zoledronsyre Teva Generics indeholder det aktive stof zoledronsyre. Det tilhører en gruppe af stoffer, kaldet bisfosfonater, og anvendes til behandling af post-menopausale kvinder og voksne mænd med osteoporose eller osteoporose forårsaget af behandling med steroider, og Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

#### **Osteoporose (knogleskørhed)**

Osteoporose er en sygdom, hvor knoglerne bliver tyndere og svagere, og det er almindeligt hos kvinder efter overgangsalderen (menopausen), men kan også forekomme hos mænd. I overgangsalderen holder kvindens æggestokke op med at producere det kvindelige kønshormon østrogen, som er med til at holde knoglerne sunde og raske. Efter overgangsalderen sker der knogletab, og knoglerne bliver svagere og brækker lettere. Osteoporose kan også opstå hos mænd og kvinder på grund af langtidsbrug af steroider, som kan påvirke styrken af knoglerne. Mange patienter med osteoporose har ingen symptomer, men de har stadig risiko for knoglebrud, fordi osteoporosen har svækket knoglerne. Nedsat niveau af cirkulerende kønshormoner, især østrogen omdannet fra androgener spiller også en rolle i det mere gradvise knogletab, der ses hos mænd. Hos både mænd og kvinder styrker Zoledronsyre Teva Generics knoglerne og mindsker derfor risikoen for brud. Zoledronsyre Teva Generics bruges også til patienter, der for nylig har brækket deres hofte ved et mindre uheld, fx ved fald, og som derfor har risiko for yderligere knoglebrud.

#### **Pagets sygdom**

Det er normalt, at gammelt knoglevæv nedbrydes og erstattes med nyt knoglevæv. Denne proces kaldes remodellering. Ved Pagets sygdom er knogleremodelleringen for hurtig, og nyt knoglevæv dannes på en sygelig måde, som gør det svagere end normalt. Hvis sygdommen ikke behandles, kan knoglerne blive deforme og smertefulde, og de kan brække. Zoledronsyre Teva Generics virker ved at normalisere remodelleringsprocessen, sikre dannelse af normalt knoglevæv og dermed genoprette knoglestyrken.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at blive behandlet med Zoledronsyre Teva Generics**

Følg nøje alle lægens, farmaceutens eller sundhedspersonalets instruktioner, før du anvender Zoledronsyre Teva Generics.

### **Du må ikke få Zoledronsyre Teva Generics:**

- hvis du er allergisk over for zoledronsyre, andre bisfosfonater eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har hypokalcæmi (dvs. du har for lavt indhold af calcium i blodet).
- hvis du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du får Zoledronsyre Teva Generics:

- hvis du er i behandling med et andet bisfosfonat, da den kombinerede effekt af disse lægemidler taget sammen med Zoledronsyre Teva Generics er ukendt. Dette inkluderer fx Zometa eller Aclasta (lægemidler, der også indeholder zoledronsyre, og som anvendes til at behandle den samme sygdom eller knogleskørhed og anden ikke-kræftsygdom i knoglerne).
- hvis du har eller har haft nyreproblemer.
- hvis du ikke kan tage dagligt kalktilskud.
- hvis du har fået fjernet en eller flere af biskjoldbruskkirtlerne på halsen ved en operation.
- hvis du har fået fjernet dele af tarmen.

Før du bliver behandlet med Zoledronsyre Teva Generics, skal du fortælle din læge, hvis du har (eller har haft) smerte, hævelse eller følelsesløshed i dine gummer, din kæbe eller begge steder, hvis din kæbe føles tung, eller hvis du har mistet en tand. Før du skal have tandbehandling eller gennemgå oral kirurgi, skal du fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Zoledronsyre Teva Generics.

### **Overvågning**

Din læge bør tage en blodprøve for at kontrollere din nyrefunktion (kreatininniveau) før hver Zoledronsyre Teva Generics-dosis. Det er vigtigt, at du drikker mindst 2 glas væske (fx vand) inden for et par timer før behandling med Zoledronsyre Teva Generics, som anvist af sundhedspersonalet.

### **Børn og unge**

Zoledronsyre Teva Generics frarådes til personer under 18 år, da brug af Zoledronsyre Teva Generics til børn og unge ikke er undersøgt.

### **Brug af anden medicin sammen med Zoledronsyre Teva Generics**

Fortæl altid lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, at lægen har kendskab til al den medicin du bruger, specielt hvis du bruger anden medicin, som man ved, kan skade nyrerne (fx aminoglykosider) eller diuretika ("vanddrivende midler"), der kan forårsage dehydrering.

### **Graviditet og amning**

Du må ikke få Zoledronsyre Teva Generics, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Spørg din læge, farmaceuten eller sundhedspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

### **Trafik og arbejdssikkerhed**

Zoledronsyre Teva Generics har ingen eller kun ubetydelig indvirkning på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel, mens du tager Zoledronsyre Teva Generics, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du har det bedre.

### **Zoledronsyre Teva Generics indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 ml, det vil sige er praktisk taget "natriumfrit".

### **3. Sådan får du Zoledronsyre Teva Generics**

Følg nøje alle instruktioner, du får af lægen eller sygeplejersken. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

#### **Osteoporose**

Den sædvanlige dosis er 5 mg, der gives som én infusion pr. år i en vene af din læge eller sygeplejerske. Infusionen vil vare mindst 15 minutter.

Hvis du for nylig har brækket din hofte, anbefales det at Zoledronsyre Teva Generics gives to eller flere uger efter din hofteoperation.

Det er vigtigt, at du tager tilskud af calcium og D-vitamin (fx tabletter) efter lægens anvisninger.

For osteoporose virker Zoledronsyre Teva Generics i 1 år. Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal komme tilbage og få din næste dosis.

#### **Pagets sygdom**

Den sædvanlige dosis er 5 mg, som indgives af din læge eller sygeplejerske som en infusion i en vene. Infusionen vil vare mindst 15 minutter. Zoledronsyre Teva Generics kan virke i mere end et år, og din læge vil fortælle dig, om du skal behandles igen.

Din læge kan råde dig til at tage et tilskud af calcium og D-vitamin (fx tabletter) i mindst de første ti dage, efter du har fået Zoledronsyre Teva Generics. Det er vigtigt, at du følger dette råd nøje, så mængden af calcium i blodet ikke bliver for lav i perioden efter infusionen. Din læge vil fortælle dig om de symptomer, som forbindes med hypokalcæmi (for lavt indhold af calcium i blodet).

#### **Brug af Zoledronsyre Teva Generics sammen med mad og drikke**

Sørg for at drikke tilstrækkelig væske (mindst 1 eller 2 glas) før og efter behandling med Zoledronsyre Teva Generics, som din læge har fortalt dig. Det vil hjælpe dig med at undgå væsketab. Dette er specielt vigtigt for patienter, der tager diuretika ("vandrivende") og for ældre patienter. Du kan spise normalt den dag, du får behandling med Zoledronsyre Teva Generics.

#### **Hvis du har glemt en dosis Zoledronsyre Teva Generics**

Kontakt din læge eller dit hospital så hurtigt som muligt for at få en ny tid.

#### **Før Zoledronsyre Teva Generics-behandlingen stoppes**

Hvis du overvejer at stoppe Zoledronsyre Teva Generics-behandlingen, bedes du gå til din næste tid og drøfte det med lægen. Din læge vil vejlede dig og beslutte, hvor længe du skal behandles med Zoledronsyre Teva Generics.

Spørg lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Det er meget almindeligt, at der ses bivirkninger efter den første infusion (ses hos flere end 30 % af patienterne), mens det er mindre almindeligt efter de efterfølgende infusioner. Størstedelen af

bivirkningerne, såsom feber og kulderystelser, smerter i muskler eller led og hovedpine, opstår inden for de første tre dage efter en dosis Zoledronsyre Teva Generics. Symptomerne er almindeligvis milde til moderate og forsvinder inden for tre dage. Din læge kan anbefale mild smertestillende medicin som ibuprofen eller paracetamol for at mindske disse bivirkninger. Risikoen for at få disse bivirkninger aftager ved de efterfølgende doser Zoledronsyre Teva Generics.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

#### Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Uregelmæssig hjerterytme (puls), kaldet atrieflimren, er set hos patienter behandlet med Zoledronsyre Teva Generics for post-menopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om Zoledronsyre Teva Generics forårsager denne uregelmæssige hjerterytme, men du skal kontakte din læge, hvis du oplever sådanne symptomer, efter du har fået Zoledronsyre Teva Generics. Hævelse og/eller smerte ved infusionsstedet kan forekomme.

#### Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Hudreaktioner som fx rødme.

Hævelse omkring øjnene, røde øjne, øjensmerter og øjenkløe eller lysfølsomme øjne.

#### Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Smerter i mund, tænder og kæbe, hævelse eller sår inden i munden, følelsesløshed eller en følelse af tunghed i kæben, eller løsningen af en tand. Dette kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose). Kontakt straks din tandlæge, hvis du oplever sådanne symptomer.

Nyreproblemer (fx nedsat mængde urin) kan forekomme. Din læge bør tage en blodprøve for at kontrollere din nyrefunktion før hver Zoledronsyre Teva Generics-dosis. Det er vigtigt, at du drikker mindst 2 glas væske (fx vand), inden for et par timer før behandling med Zoledronsyre Teva Generics, som anvist af sundhedspersonalet.

Hvis du oplever nogen af ovenstående bivirkninger, skal du straks kontakte din læge.

### **Zoledronsyre Teva Generics kan også give andre bivirkninger**

#### Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Feber.

#### Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastninger, diarré, muskelsmerter, knogle- og/eller ledsmerter, smerter i ryg, arme eller ben, influenzalignende symptomer (fx træthed, kuldegysninger, led- og muskelsmerter), kuldegysninger, følelse af træthed og manglende interesse, svækkelse, smerter, sygdomsfølelse.

Hos patienter med Pagets sygdom, er symptomer på grund af lavt calciumindhold i blodet, fx muskelkramper, følelsesløshed eller en snurrende fornemmelse især omkring munden blevet rapporteret.

#### Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Influenza, øvre luftvejsinfektioner, nedsat antal røde blodlegemer, appetitløshed, søvnløshed, søvnighed, hvilket kan medføre nedsat opmærksomhed, prikkende følelse eller følelsesløshed, ekstrem træthed, rysten, midlertidig tab af bevidsthed, øjeninfektion eller irritation eller betændelse med smerter og rødme, følelse af snurren, forhøjet blodtryk, rødme, hoste, åndenød, maveproblemer, mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed, halsbrand, hududslæt, voldsom svedtendens, kløe, rødmen af huden, smerter i nakken, stivhed i muskler, knogler og/eller led, hævede led, muskelkramper, skuldersmerter, smerter i brystmuskler og brystkasse, betændelse i led, muskelsvaghed, unormal nyrefunktionstest, hyppig vandladning, hævede hænder, ankler eller fødder, tørst, tandpine, smagsforstyrrelser.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

Usædvanlige brud på lårbensknoglen, primært hos patienter i langtidsbehandling for osteoporose, kan forekomme i sjældne tilfælde. Kontakt lægen, hvis du får smerter, svaghed eller ubehag i låret, hoften eller lysken, idet det kan være tidlige tegn på et muligt brud på lårbensknoglen.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Alvorlige allergiske reaktioner inklusive svimmelhed og vejrtrækningsbesvær, hævelse hovedsageligt af ansigt og hals, lavt blodtryk, dehydrering sekundært til symptomer som feber, opkastning og diarré efter behandlingen.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulig bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Lægen, apoteket eller sygeplejersken ved, hvordan Zoledronsyre Teva Generics skal opbevares korrekt.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskens etiket efter udløbsdatoen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Den uåbnede flaske kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Efter åbning er kemisk og fysisk stabilitet påvist i 24 timer ved 2-8°C og 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2°-8°C. Lad den afkølede opløsning få stuetemperatur før administration.
- Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker misfarvning eller partikler i opløsningen.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Zoledronsyre Teva Generics indeholder:**

- Aktivt stof: zoledronsyre. En flaske indeholder 5 mg vandfri zoledronsyre (som monohydrat). En ml opløsning indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Zoledronsyre Teva Generics er en klar, farveløs væske til infusion. Den leveres i gennemsigtige plastikflasker. Hver flaske indeholder 100 ml opløsning. Den leveres i pakningsstørrelser med 1, 5 eller 10. Pakningsstørrelserne med 5 og 10 leveres kun i multipakninger med 5 eller 10 pakker, der hver indeholder 1 flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

**Fremstiller**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
2100 Gödöllő  
Ungarn

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti  
filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiofarm Arzenimittel  
Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007-0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 6274 220

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## INFORMATION TIL SUNDHEDSPERSONALET

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

### Tilberedelse og administration af Zoledronsyre Teva Generics:

- Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning er klar til brug.

Kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning skal kasseres. Kun en klar opløsning, fri for partikler og misfarvning må benyttes. Zoledronsyre Teva Generics må ikke blandes eller gives intravenøst med andre lægemidler og skal gives gennem en separat infusionsslange med en konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. Zoledronsyre Teva Generics må ikke komme i kontakt med calciumholdige opløsninger. Hvis opløsningen opbevares i køleskab, skal den tempereres til stuetemperatur inden administration. Aseptiske arbejdsmetoder skal følges ved tilberedelse af infusionen. Infusionen skal gennemføres i henhold til medicinsk standardpraksis.

### Opbevaring af Zoledronsyre Teva Generics

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på karton og flaske efter udløbsdato.
- Den uåbnede flaske kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Efter åbning skal præparatet bruges straks for at undgå mikrobiel forurening. Hvis præparatet ikke bruges med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser, som normalt ikke vil være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C. Opløsninger, som opbevares i køleskab, skal have stuetemperatur før administration.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning i poser** zoledronsyre

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at blive behandlet med Zoledronsyre Teva Generics
3. Sådan får du Zoledronsyre Teva Generics
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Zoledronsyre Teva Generics indeholder det aktive stof zoledronsyre. Det tilhører en gruppe af stoffer, kaldet bisfosfonater, og anvendes til behandling af post-menopausale kvinder og voksne mænd med osteoporose eller osteoporose forårsaget af behandling med steroider, og Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

#### **Osteoporose (knogleskørhed)**

Osteoporose er en sygdom, hvor knoglerne bliver tyndere og svagere, og det er almindeligt hos kvinder efter overgangsalderen (menopausen), men kan også forekomme hos mænd. I overgangsalderen holder kvindens æggestokke op med at producere det kvindelige kønshormon østrogen, som er med til at holde knoglerne sunde og raske. Efter overgangsalderen sker der knogletab, og knoglerne bliver svagere og brækker lettere. Osteoporose kan også opstå hos mænd og kvinder på grund af langtidsbrug af steroider, som kan påvirke styrken af knoglerne. Mange patienter med osteoporose har ingen symptomer, men de har stadig risiko for knoglebrud, fordi osteoporosen har svækket knoglerne. Nedsat niveau af cirkulerende kønshormoner, især østrogener omdannet fra androgener spiller også en rolle i det mere gradvise knogletab, der ses hos mænd. Hos både mænd og kvinder styrker Zoledronsyre Teva Generics knoglerne og mindsker derfor risikoen for brud. Zoledronsyre Teva Generics bruges også til patienter, der for nylig har brækket deres hofte ved et mindre uheld, fx ved fald, og som derfor har risiko for yderligere knoglebrud.

#### **Pagets sygdom**

Det er normalt, at gammelt knoglevæv nedbrydes og erstattes med nyt knoglevæv. Denne proces kaldes remodellering. Ved Pagets sygdom er knogleremodelleringen for hurtig, og nyt knoglevæv dannes på en sygelig måde, som gør det svagere end normalt. Hvis sygdommen ikke behandles, kan knoglerne blive deforme og smertefulde, og de kan brække. Zoledronsyre Teva Generics virker ved at normalisere remodelleringsprocessen, sikre dannelse af normalt knoglevæv og dermed genoprette knoglestyrken.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at blive behandlet med Zoledronsyre Teva Generics**

Følg nøje alle lægens, farmaceutens eller sundhedspersonalets instruktioner, før du anvender Zoledronsyre Teva Generics.

### **Du må ikke få Zoledronsyre Teva Generics:**

- hvis du er allergisk over for zoledronsyre, andre bisfosfonater eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har hypokalcæmi (dvs. du har for lavt indhold af calcium i blodet).
- hvis du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du får Zoledronsyre Teva Generics:

- hvis du er i behandling med et andet bisfosfonat, da den kombinerede effekt af disse lægemidler taget sammen med Zoledronsyre Teva Generics er ukendt. Dette inkluderer fx Zometa eller Aclasta (lægemidler, der også indeholder zoledronsyre, og som anvendes til at behandle den samme sygdom eller knogleskørhed og anden ikke-kræftsygdom i knoglerne).
- hvis du har eller har haft nyreproblemer.
- hvis du ikke kan tage dagligt kalktilskud.
- hvis du har fået fjernet en eller flere af biskjoldbruskkirtlerne på halsen ved en operation.
- hvis du har fået fjernet dele af tarmen.

Før du bliver behandlet med Zoledronsyre Teva Generics, skal du fortælle din læge, hvis du har (eller har haft) smerte, hævelse eller følelsesløshed i dine gummer, din kæbe eller begge steder, hvis din kæbe føles tung, eller hvis du har mistet en tand. Før du skal have tandbehandling eller gennemgå oral kirurgi, skal du fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Zoledronsyre Teva Generics.

### **Overvågning**

Din læge bør tage en blodprøve for at kontrollere din nyrefunktion (kreatininniveau) før hver Zoledronsyre Teva Generics-dosis. Det er vigtigt, at du drikker mindst 2 glas væske (fx vand) inden for et par timer før behandling med Zoledronsyre Teva Generics, som anvist af sundhedspersonalet.

### **Børn og unge**

Zoledronsyre Teva Generics frarådes til personer under 18 år, da brug af Zoledronsyre Teva Generics til børn og unge ikke er undersøgt.

### **Brug af anden medicin sammen med Zoledronsyre Teva Generics**

Fortæl altid lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, at lægen har kendskab til al den medicin du bruger, specielt hvis du bruger anden medicin, som man ved, kan skade nyrerne (fx aminoglykosider) eller diuretika ("vanddrivende midler"), der kan forårsage dehydrering.

### **Graviditet og amning**

Du må ikke få Zoledronsyre Teva Generics, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Spørg din læge, farmaceuten eller sundhedspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

### **Trafik og arbejdssikkerhed**

Zoledronsyre Teva Generics har ingen eller kun ubetydelig indvirkning på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel, mens du tager Zoledronsyre Teva Generics, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du har det bedre.

### **Zoledronsyre Teva Generics indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 ml, det vil sige er praktisk taget "natriumfrit".

### **3. Sådan får du Zoledronsyre Teva Generics**

Følg nøje alle instruktioner, du får af lægen eller sygeplejersken. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

#### **Osteoporose**

Den sædvanlige dosis er 5 mg, der gives som én infusion pr. år i en vene af din læge eller sygeplejerske. Infusionen vil vare mindst 15 minutter.

Hvis du for nylig har brækket din hofte, anbefales det at Zoledronsyre Teva Generics gives to eller flere uger efter din hofteoperation.

Det er vigtigt, at du tager tilskud af calcium og D-vitamin (fx tabletter) efter lægens anvisninger.

For osteoporose virker Zoledronsyre Teva Generics i 1 år. Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal komme tilbage og få din næste dosis.

#### **Pagets sygdom**

Den sædvanlige dosis er 5 mg, som indgives af din læge eller sygeplejerske som en infusion i en vene. Infusionen vil vare mindst 15 minutter. Zoledronsyre Teva Generics kan virke i mere end et år, og din læge vil fortælle dig, om du skal behandles igen.

Din læge kan råde dig til at tage et tilskud af calcium og D-vitamin (fx tabletter) i mindst de første ti dage, efter du har fået Zoledronsyre Teva Generics. Det er vigtigt, at du følger dette råd nøje, så mængden af calcium i blodet ikke bliver for lav i perioden efter infusionen. Din læge vil fortælle dig om de symptomer, som forbindes med hypokalcæmi (for lavt indhold af calcium i blodet).

#### **Brug af Zoledronsyre Teva Generics sammen med mad og drikke**

Sørg for at drikke tilstrækkelig væske (mindst 1 eller 2 glas) før og efter behandling med Zoledronsyre Teva Generics, som din læge har fortalt dig. Det vil hjælpe dig med at undgå væsketab. Dette er specielt vigtigt for patienter, der tager diuretika ("vandrivende") og for ældre patienter. Du kan spise normalt den dag, du får behandling med Zoledronsyre Teva Generics.

#### **Hvis du har glemt en dosis Zoledronsyre Teva Generics**

Kontakt din læge eller dit hospital så hurtigt som muligt for at få en ny tid.

#### **Før Zoledronsyre Teva Generics-behandlingen stoppes**

Hvis du overvejer at stoppe Zoledronsyre Teva Generics-behandlingen, bedes du gå til din næste tid og drøfte det med lægen. Din læge vil vejlede dig og beslutte, hvor længe du skal behandles med Zoledronsyre Teva Generics.

Spørg lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Det er meget almindeligt, at der ses bivirkninger efter den første infusion (ses hos flere end 30 % af patienterne), mens det er mindre almindeligt efter de efterfølgende infusioner. Størstedelen af

bivirkningerne, såsom feber og kulderystelser, smerter i muskler eller led og hovedpine, opstår inden for de første tre dage efter en dosis Zoledronsyre Teva Generics. Symptomerne er almindeligvis milde til moderate og forsvinder inden for tre dage. Din læge kan anbefale mild smertestillende medicin som ibuprofen eller paracetamol for at mindske disse bivirkninger. Risikoen for at få disse bivirkninger aftager ved de efterfølgende doser Zoledronsyre Teva Generics.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

#### Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Uregelmæssig hjerterytme (puls), kaldet atrieflimren, er set hos patienter behandlet med Zoledronsyre Teva Generics for post-menopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om Zoledronsyre Teva Generics forårsager denne uregelmæssige hjerterytme, men du skal kontakte din læge, hvis du oplever sådanne symptomer, efter du har fået Zoledronsyre Teva Generics. Hævelse og/eller smerte ved infusionsstedet kan forekomme.

#### Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Hudreaktioner som fx rødme.

Hævelse omkring øjnene, røde øjne, øjensmerter og øjenkløe eller lysfølsomme øjne.

#### Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Smerter i mund, tænder og kæbe, hævelse eller sår inden i munden, følelsesløshed eller en følelse af tunghed i kæben, eller løsningen af en tand. Dette kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose). Kontakt straks din tandlæge, hvis du oplever sådanne symptomer.

Nyreproblemer (fx nedsat mængde urin) kan forekomme. Din læge bør tage en blodprøve for at kontrollere din nyrefunktion før hver Zoledronsyre Teva Generics-dosis. Det er vigtigt, at du drikker mindst 2 glas væske (fx vand), inden for et par timer før behandling med Zoledronsyre Teva Generics, som anvist af sundhedspersonalet.

Hvis du oplever nogen af ovenstående bivirkninger, skal du straks kontakte din læge.

### **Zoledronsyre Teva Generics kan også give andre bivirkninger**

#### Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Feber.

#### Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastninger, diarré, muskelsmerter, knogle- og/eller ledsmerter, smerter i ryg, arme eller ben, influenzalignende symptomer (fx træthed, kuldegysninger, led- og muskelsmerter), kuldegysninger, følelse af træthed og manglende interesse, svækkelse, smerter, sygdomsfølelse.

Hos patienter med Pagets sygdom, er symptomer på grund af lavt calciumindhold i blodet, fx muskelkrampe, følelsesløshed eller en snurrende fornemmelse især omkring munden blevet rapporteret.

#### Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Influenza, øvre luftvejsinfektioner, nedsat antal røde blodlegemer, appetitløshed, søvnløshed, søvnighed, hvilket kan medføre nedsat opmærksomhed, prikkende følelse eller følelsesløshed, ekstrem træthed, rysten, midlertidig tab af bevidsthed, øjeninfektion eller irritation eller betændelse med smerter og rødme, følelse af snurren, forhøjet blodtryk, rødme, hoste, åndenød, maveproblemer, mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed, halsbrand, hududslæt, voldsom svedtendens, kløe, rødmen af huden, smerter i nakken, stivhed i muskler, knogler og/eller led, hævede led, muskelkrampe, skuldersmerter, smerter i brystmuskler og brystkasse, betændelse i led, muskelsvaghed, unormal nyrefunktionstest, hyppig vandladning, hævede hænder, ankler eller fødder, tørst, tandpine, smagsforstyrrelser.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

Usædvanlige brud på lårbensknoglen, primært hos patienter i langtidsbehandling for osteoporose, kan forekomme i sjældne tilfælde. Kontakt lægen, hvis du får smerter, svaghed eller ubehag i låret, hoften eller lysken, idet det kan være tidlige tegn på et muligt brud på lårbensknoglen.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Alvorlige allergiske reaktioner inklusive svimmelhed og vejrtrækningsbesvær, hævelse hovedsageligt af ansigt og hals, lavt blodtryk, dehydrering sekundært til symptomer som feber, opkastning og diarré efter behandlingen.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulig bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Lægen, apoteket eller sygeplejersken ved, hvordan Zoledronsyre Teva Generics skal opbevares korrekt.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskens etiket efter udløbsdatoen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares ved temperaturer under 30°C.
- Efter åbning er kemisk og fysisk stabilitet påvist i 24 timer ved 2-8°C og 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2°-8°C. Lad den afkølede opløsning få stuetemperatur før administration.
- Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker misfarvning eller partikler i opløsningen.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Zoledronsyre Teva Generics indeholder:**

- Aktivt stof: zoledronsyre. En pose indeholder 5 mg vandfri zoledronsyre (som monohydrat). En ml opløsning indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Zoledronsyre Teva Generics er en klar, farveløs væske til infusion. Den leveres i en foliepose af polyolefin/styren-ethylen-butylen (SEB) i en folieyderpose. Hver pose indeholder 100 ml opløsning. Den leveres i multipakninger bestående af 5 eller 10 poser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Holland

### **Fremstiller**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
2100 Gödöllő  
Ungarn

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzenimittel  
Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007-0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## INFORMATION TIL SUNDHEDSPERSONALET

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

### Tilberedelse og administration af Zoledronsyre Teva Generics i poser:

- Zoledronsyre Teva Generics 5 mg infusionsvæske, opløsning i poser er klar til brug.

Kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning skal kasseres. Kun en klar opløsning, fri for partikler og misfarvning må benyttes. Zoledronsyre Teva Generics må ikke blandes eller gives intravenøst med andre lægemidler og skal gives gennem en separat infusionsslange med en konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. Zoledronsyre Teva Generics må ikke komme i kontakt med calciumholdige opløsninger. Hvis opløsningen opbevares i køleskab, skal den tempereres til stuetemperatur inden administration. Aseptiske arbejdsmetoder skal følges ved tilberedelse af infusionen. Infusionen skal gennemføres i henhold til medicinsk standardpraksis.

### Opbevaring af Zoledronsyre Teva Generics

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på karton og flaske efter udløbsdato.
- Må ikke opbevares ved temperaturer under 30°C.
- Efter åbning skal præparatet bruges straks for at undgå mikrobiel forurening. Hvis præparatet ikke bruges med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser, som normalt ikke vil være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C. Opløsninger, som opbevares i køleskab, skal have stuetemperatur før administration.