

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Teva Pharma 5 mg infusionsvæske, opløsning i flasker

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver flaske med 100 ml opløsning indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml af infusionsvæsken indeholder 0,05 mg 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 Pharma. Dette gælder specielt for ældre patienter (≥ 65 år) 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 Pharma.

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 Teva Pharma 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 Teva Pharma for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

Hos patienter med en nylig lavenergi-hoftefraktur anbefales det at administrere Zoledronsyre Teva Pharma-infusion 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 Teva Pharma-infusion hos patienter med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

Pagets sygdom

Til behandling af Pagets sygdom bør Zoledronsyre Teva Pharma 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 Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma efter et interval på 1 år eller længere fra den første behandling til patienter, som har tilbagefald. Der er begrænsede tilgængelige data om efterbehandlingen af Pagets sygdom (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Zoledronsyre Teva Pharma 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 Teva Pharma administreres via en separat infusionsslange og ved en langsom konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. For information angående infusion af Zoledronsyre Teva Pharma se pkt. 6.6.

Patienter i behandling med Zoledronsyre Teva Pharma bør få udleveret indlægssedlen og patienthuskekortet.

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 Teva Pharma 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 Teva Pharma-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 Pharma 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 Pharma.
- En enkelt dosis Zoledronsyre Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma (se pkt. 4.8).

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af Zoledronsyre Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 efter markedsføring hos patienter behandlet med Zoledronsyre Teva Pharma for osteoporose (se pkt. 4.8).

Behandlingens start eller en ny behandling bør udskydes hos patienter med uhelede sår i det bløde væv i munden. Et tandeftersyn med forebyggende tandbehandling og en individuel benefit/risk-vurdering anbefales inden behandling med Zoledronsyre Teva Pharma hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overvejes når risikoen for at udvikle osteonekrose af kæberne skal vurderes hos den enkelte patient:

- Styrken af det lægemiddel, der hæmmer knogleresorption (øget risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og kumuleret dosis af knogleresorptionsbehandling.
- Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, stråleterapi af hoved og nakke.
- Dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tandsygdom i anamnesen, invasiv tandbehandling fx udtrækning af en tand.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse, vedvarende sår eller sekretion under behandling med zoledronsyre. Under behandling bør invasiv tandbehandling udføres med forsigtighed og undgås tæt på zoledronsyrebehandling.

Planen for patienter, der udvikler osteonekrose, bør laves i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller oral kirurg med ekspertise i osteonekrose. Midlertidig afbrydelse af zoledronsyrebehandling bør overvejes, indtil tilstanden er afhjulpet og bidragende risikofaktorer er mindsket så vidt muligt.

Osteonekrose af øregangen

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisfosfonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisfosfonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

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 lårbensskafet. Dårlig healing 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

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

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

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 ml, dvs. det er i det væsentlige 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 cytokrom 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 Teva Pharma 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

Kvinder i den fertile alder

Zoledronsyre Teva Pharma bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder.

Graviditet

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

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 zoledronsyre definitive effekt på fertilitet i mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger, såsom svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

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: pyreksi (17,1 %), muskelsmerter (7,8 %), influenzalignende sygdom (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.

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.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Tabel 1

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

Atrieflimren

I HORIZON – Betydningsfuld Fraktur Studie [PFT] (se pkt. 5.1) var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5 % (96 ud af 3.862) og 1,9 % (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis zoledronsyre og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtigt 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.

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 calciumniveauer 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

Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret overvejende hos cancerpatienter, der er i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, herunder zoledronsyre (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. Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret efter markedsføring for Zoledronsyre Teva Pharma.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen 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.

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.

Zoledronsyres 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 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 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 (N=3.875) hændelses- rate (%)	Placebo (N=3.861) hændelses- rate (%)	Absolut reduktion i frakturhændelses- rate % (CI)	Relativ risikoreduktion i frakturincidens % (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-værdi <0,001, **p-værdi <0,0001 (1) Ekskl. frakturer på fingre, tær og ansigt (2) Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler				

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 dosis 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 sammenlignet med placebo.

Knogleomsætningsmarkører

Knoglespecifik basisk fosfatase (bone-specific alkaline phosphatase – BSAP), serum N-terminal propeptid af type I-collagen (PINP) og serum beta-C-telopectider (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. PINP 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 studiebehandling. 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 (N=1.065) hændelses- rate (%)	Placebo (N=1.062) hændelses- rate (%)	Absolut reduktion i frakturhændelses- rate % (CI)	Relativ risikoreduktion i frakturincidens % (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 (1) Ekskl. frakturer på fingre, tæer og ansigt (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 zoledronsyrebehandling 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-RFT 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 postmenopausale 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 (≤ 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 (middelfifference: 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 (middelfifference: 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 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 referenceproduktet indeholdende 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 dispositionsfasen (α og β med ovenstående $t_{1/2}$ -værdier) repræsenterer formodentlig 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 ± 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 retentionsstiden 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 cytochrom P450 enzymsystemet. 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 ± 33 % af kreatininclearance, hvilket viste en median på 84 ± 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 Pharma 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 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumcitrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter åbning: 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 2-8°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

Hvis lægemidlet fryses, skal den frosne opløsning have stuetemperatur inden administration.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cyklisk olefin-polymer (COP) plastikflaske (cykloolefinik polymer) lukket med chlorbutylgummiprop og et aluminium fliplåg med violet flip-off plastskive. Hver flaske indeholder 100 ml opløsning.

Zoledronsyre Teva Pharma leveres i pakninger bestående af 1 flaske og multipakninger bestående af 5 (5 x 1) eller 10 (10 x 1) flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug.

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.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. august 2012

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængeligt på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Teva Pharma 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 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.

Behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinder
- hos voksne mænd

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

Behandling af Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter skal være passende hydreret før administration af Zoledronsyre Teva Pharma. Dette gælder specielt for ældre patienter (≥ 65 år) 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 Pharma.

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 Teva Pharma 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 Teva Pharma for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

Pagets sygdom

Til behandling af Pagets sygdom bør Zoledronsyre Teva Pharma 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 Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma efter et interval på 1 år eller længere fra den første behandling til patienter, som har tilbagefald. Der er begrænsede tilgængelige data om efterbehandlingen af Pagets sygdom (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med kreatininclearance ≥ 35 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Ældre (≥ 65 år)

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre Teva Pharma administreres via en separat infusionsslange og ved en langsom konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. For information angående infusion af Zoledronsyre Teva Pharma se pkt. 6.6.

Patienter i behandling med Zoledronsyre Teva Pharma bør få udleveret indlægssedlen og patienthuskekortet.

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 Teva Pharma 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 Teva Pharma-dosis bør kreatininclearance beregnes på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formlen.
- Forbigående øgning i serumkreatinin kan være højere hos patienter med underliggende nyresygdom.
- Monitorering af serumkreatinin bør overvejes hos risikopatienter.
- Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma.
- En enkelt dosis Zoledronsyre Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma (se pkt. 4.8).

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af Zoledronsyre Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 efter markedsføring hos patienter behandlet med Zoledronsyre Teva Pharma (zoledronsyre) for osteoporose (se pkt. 4.8).

Behandlingens start eller en ny behandling bør udskydes hos patienter med uhelede sår i det bløde væv i munden. Et tandeftersyn med forebyggende tandbehandling og en individuel benefit/risk-vurdering anbefales inden behandling med Zoledronsyre Teva Pharma hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overvejes når risikoen for at udvikle osteonekrose af kæberne skal vurderes hos den enkelte patient:

- Styrken af det lægemiddel, der hæmmer knogleresorption (øget risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og kumuleret dosis af knogleresorptionsbehandling.
- Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, stråleterapi af hoved og nakke.

- Dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tandsygdom i anamnesen, invasiv tandbehandling fx udtrækning af en tand.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse, vedvarende sår eller sekretion under behandling med zoledronsyre. Under behandling bør invasiv tandbehandling udføres med forsigtighed og undgås tæt på zoledronsyrebehandling.

Planen for patienter, der udvikler osteonekrose, bør laves i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller oral kirurg med ekspertise i osteonekrose. Midlertidig afbrydelse af zoledronsyrebehandling bør overvejes, indtil tilstanden er afhjulpet og bidragende risikofaktorer er mindsket så vidt muligt.

Osteonekrose af øregangen

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisfosfonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisfosfonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

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 oblikke 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 healing 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

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

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

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 100 ml, dvs. det er i det væsentlige 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 Teva Pharma 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

Kvinder i den fertile alder

Zoledronsyre Teva Pharma bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder.

Graviditet

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

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 zoledronsyre definitive effekt på fertilitet i mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger, såsom svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

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: pyreksi (17,1 %), muskelsmerter (7,8 %), influenzalignende sygdom (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.

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

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

Atrieflimren

I HORIZON – Betydningsfuld Fraktur Studie [PFT] (se pkt. 5.1) var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5 % (96 ud af 3.862) og 1,9 % (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis zoledronsyre og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtigt 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.

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 calciumniveauer 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

Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret overvejende hos cancerpatienter, der er i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, herunder zoledronsyre (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 Pharma og en patient behandlet med placebo. Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret efter markedsføring for Zoledronsyre Teva Pharma.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen 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.

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 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 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 (N=3.875) hændelses- rate (%)	Placebo (N=3.861) hændelses- rate (%)	Absolut reduktion i frakturhændelses- rate % (CI)	Relativ risikoreduktion i frakturincidens % (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-værdi <0,001, **p-værdi <0,0001 (1) Ekskl. frakturer på fingre, tær og ansigt (2) Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler				

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 dosis 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 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-telopectider (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 studiebehandling. 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 (N=1.065) hændelses- rate (%)	Placebo (N=1.062) hændelses- rate (%)	Absolut reduktion i frakturhændelses- rate % (CI)	Relativ risikoreduktion i frakturincidens % (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 (1) Ekskl. frakturer på fingre, tæer og ansigt (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 zoledronsyrebehandling 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-RFT 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 postmenopausale 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 (≤ 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 (middelfifference: 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 (middelfifference: 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 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 referenceproduktet indeholdende 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 dispositionsfasen (α og β med ovenstående $t_{1/2}$ -værdier) repræsenterer formodentlig 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 ± 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 retentionsstiden 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 cytochrom 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 ± 33 % af kreatininclearance, hvilket viste en median på 84 ± 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 Pharma 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 mavearmkanalen 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 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumcitrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter åbning: 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 2-8°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under temperaturer på 30°C.

For opbevaringsbetingelser for lægemidlet efter åbning, 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 Pharma leveres i multipakninger bestående af 5 (5 x 1) eller 10 (10 x 1) poser.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug.

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.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. august 2012

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængeligt på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE 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. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlig for batchfrigivelse

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Godollo
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

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)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer 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.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før markedsføring i medlemsstaterne skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sørge for et uddannelsesprogram, der er udarbejdet til alle læger, der forventes at udskrive/anvende Zoledronsyre Teva Pharma til behandling af osteoporose. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale informationsmaterialets indhold og format samt en kommunikationsplan med de

kompetente nationale myndigheder i medlemslandene før distribution af uddannelsesprogrammet. Uddannelsesprogrammet skal indeholde følgende:

- lægeundervisningsmateriale
- patientundervisningsmateriale.

Lægeundervisningsmateriale skal indeholde følgende hovedelementer:

- Nødvendigheden af inden hver behandling med Zoledronsyre Teva Pharma at beregne kreatininclearance på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formelen
- Kontraindikationer hos 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 Pharma langsomt over en periode på mindst 15 minutter.
- Doseringsregime én gang årligt.
- At alle patienter skal have patientinformationsmaterialet stillet til rådighed og skal have rådgivning om:
 - o Behovet for tilstrækkeligt indtag af calcium- og Vitamin D-tilskud, passende fysisk aktivitet, rygestop og sund diæt
 - o Væsentlige tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger
 - o Hvornår det er nødvendigt at opsøge sundhedspersonale

Patientinformationsmaterialet skal indeholde følgende hovedelementer:

- Kontraindikationer 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.

Derudover bør informationspakken til patienten indeholde følgende dokumenter:

- Indlægsseddel
- Patienthuskekort om osteonekrose af kæberne

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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

Zoledronsyre Teva Pharma 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. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

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/1/12/772/001 multipakning med 5 flasker
EU/1/12/772/002 multipakning med 10 flasker

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

Zoledronsyre Teva Pharma 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

Multipakning: 5 flasker med 100 ml

Multipakning: 10 flasker med 100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato
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/1/12/772/001 multipakning med 5 flasker
EU/1/12/772/002 multipakning med 10 flasker

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON FOR ENKELTSTYKSPAKNING (med blue box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Pharma 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)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

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/1/12/772/005 1 flaske

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

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

Zoledronsyre Teva Pharma 5 mg infusionsvæske, opløsning
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

100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN****7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

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/1/12/772/001 multipakning med 5 flasker
EU/1/12/772/002 multipakning med 10 flasker
EU/1/12/772/005 1 flaske

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

POSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Teva Pharma 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 ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning

100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

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/1/12/772/003 multipakning med 5 poser
EU/1/12/772/004 multipakning med 10 poser

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Teva Pharma 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

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato

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/1/12/772/003 multipakning med 5 poser
EU/1/12/772/004 multipakning med 10 poser

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

Zoledronsyre Teva Pharma 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

Multipakning: 5 poser med 100 ml
Multipakning: 10 poser med 100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Udløbsdato
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/1/12/772/003 multipakning med 5 poser
EU/1/12/772/004 multipakning med 10 poser

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zoledronsyre Teva Pharma 5 mg infusionsvæske, opløsning i flasker zoledronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, apotekspersonalet 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 Pharma
3. Sådan får du Zoledronsyre Teva Pharma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zoledronsyre Teva Pharma 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 kortikosteroider brugt til behandling af betændelse, 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 Pharma knoglerne og mindsker derfor risikoen for brud. Zoledronsyre 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 deformere og smertefulde, og de kan brække. Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma

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

Du må ikke få Zoledronsyre Teva Pharma

- hvis du er allergisk over for zoledronsyre, andre bisfosfonater eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zoledronsyre Teva Pharma (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

Før du får Zoledronsyre Teva Pharma, skal du fortælle det til lægen, apoteket eller sundhedspersonalet:

- hvis du er i behandling med anden medicin, der også indeholder zoledronsyre, der er det samme aktive stof i Zoledronsyre Teva Pharma (zoledronsyre bruges til voksne patienter med visse kræftformer for at forebygge knoglekomplikationer eller for at nedsætte mængden af calcium).
- 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.

Efter markedsføring af produktet er en bivirkning kaldet osteonekrose i kæben (knogleskade i kæben) blevet set hos patienter behandlet med zoledronsyre mod osteoporose. Osteonekrose i kæben kan også opstå efter, at behandlingen er stoppet.

Det er vigtigt at prøve at undgå udvikling af osteonekrose i kæben, da det er en smertefuld lidelse, som kan være svært at behandle. For at mindske risikoen for udvikling af osteonekrose i kæben, er der nogle forholdsregler, du bør tage.

Før du får Zoledron Teva Pharma-behandling, skal du fortælle din læge, farmaceut eller sundhedspersonale, hvis

- du har nogle problemer med din mund eller tænder, som fx dårlig mundhygiejne, tandkødslidelser, eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke får regelmæssig tandpleje eller ikke har haft et tandeftersyn i lang tid
- du ryger (det kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere er blevet behandlet med bisfosfonat (bruges til at behandle eller forebygge knoglekomplikationer)
- du tager medicin kaldet kortikosteroider (fx prednisolon eller dexamethason)
- du har kræft.

Din læge vil måske bede dig om at få et tandeftersyn, før du starter behandling med Zoledronsyre Teva Pharma.

Mens du er i behandling med Zoledronsyre Teva Pharma, skal du holde en god mundhygiejne (inkl. regelmæssig tandbørstning) og gå til regelmæssige tandeftersyn. Hvis du bruger tandproteser, skal du sikre dig, at de passer dig ordentligt. Hvis du er i gang med tandbehandling eller skal gennemgå kæbekirurgi (fx en tandudtrækning), skal du fortælle din læge om din tandbehandling, og fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Zoledronsyre Teva Pharma. Kontakt straks din læge eller tandlæge, hvis du får nogle problemer med din mund eller tænder, som fx tab af tænder, smerte eller hævelse, eller manglende sårheling eller pus fra såret, da dette kan være tegn på osteonekrose i kæben.

Overvågning

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Zoledronsyre Teva Pharma

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, fx naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er 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 Pharma, 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 bruger dette lægemiddel.

Trafik og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, mens du tager Zoledronsyre Teva Pharma, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du har det bedre.

Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma

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

Osteoporose

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

Hvis du for nylig har brækket din hofte, anbefales det at zoledronsyre gives i 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 Pharma i 1 år. Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal komme tilbage og få din næste dosis.

Pagets sygdom

Til behandling af Pagets sygdom bør Zoledronsyre Teva Pharma kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne.

Den sædvanlige dosis er 5 mg, som indgives af din læge eller sundhedspersonalet som en infusion i en vene. Infusionen vil vare mindst 15 minutter. Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma. 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 Pharma sammen med mad og drikke

Sørg for at drikke tilstrækkelig væske (mindst 1 eller 2 glas) før og efter behandling med Zoledronsyre Teva Pharma, 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 (65 år eller derover). Du kan spise normalt den dag, du får behandling med Zoledronsyre Teva Pharma.

Hvis du har glemt en dosis Zoledronsyre Teva Pharma

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

Før Zoledronsyre Teva Pharma-behandlingen stoppes

Hvis du overvejer at stoppe Zoledronsyre Teva Pharma-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 Pharma.

Spørg lægen, på apoteket 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 Pharma. 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 Pharma.

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 Pharma for post-menopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om Zoledronsyre Teva Pharma forårsager denne uregelmæssige hjerterytme, men du skal kontakte din læge, hvis du oplever sådanne symptomer, efter du har fået Zoledronsyre Teva Pharma.

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

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

Meget sjældne (kan forekomme hos 1 ud af 10.000 behandlede)

Sig det til lægen, hvis du får øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

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

Smerter i mund og/eller kæbe, hævelse eller manglende sårheling i munden eller kæben, pus fra såretfølelsesløshed eller en følelse af tunghed i kæben, eller løsningen af en tand; dette kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose). Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever sådanne symptomer, mens du er i behandling med Zoledronsyre Teva Pharma, eller efter at behandlingen er stoppet.

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

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

Zoledronsyre Teva Pharma 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, hævelse og/eller smerte ved infusionsstedet.

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 mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen 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 Pharma skal opbevares korrekt.

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og flasken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Den uåbnede flaske kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Efter åbning af flasken 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, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoledronsyre Teva Pharma indeholder:

- Aktivt stof: zoledronsyre. En flaske indeholder 5 mg 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 Pharma er en klar, farveløs væske. 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
H-2100 Gödöllő
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Hvis du vil have 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./S.A./AG
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 N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +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

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

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

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

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

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

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

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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

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 1323 501 111

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

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 Pharma:

- Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på karton og flaske efter EXP.
- 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 Pharma 5 mg infusionsvæske, opløsning i poser zoledronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, apotekspersonalet 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 Pharma
3. Sådan får du Zoledronsyre Teva Pharma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zoledronsyre Teva Pharma 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 kortikosteroider brugt til behandling af betændelse, 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 Pharma knoglerne og mindsker derfor risikoen for brud. Zoledronsyre Teva Pharma 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 deformere og smertefulde, og de kan brække. Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma

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

Du må ikke få Zoledronsyre Teva Pharma

- hvis du er allergisk over for zoledronsyre, andre bisfosfonater eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zoledronsyre Teva Pharma (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

Før du får Zoledronsyre Teva Pharma, skal du fortælle det til lægen, apoteket eller sundhedspersonalet:

- hvis du er i behandling med anden medicin, der også indeholder zoledronsyre, der er det samme aktive stof i Zoledronsyre Teva Pharma (zoledronsyre bruges til voksne patienter med visse kræftformer for at forebygge knoglekomplikationer eller for at nedsætte mængden af calcium).
- 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.

Efter markedsføring af produktet er en bivirkning kaldet osteonekrose i kæben (knogleskade i kæben) blevet set hos patienter behandlet med zoledronsyre mod osteoporose. Osteonekrose i kæben kan også opstå efter, at behandlingen er stoppet.

Det er vigtigt at prøve at undgå udvikling af osteonekrose i kæben, da det er en smertefuld lidelse, som kan være svært at behandle. For at mindske risikoen for udvikling af osteonekrose i kæben, er der nogle forholdsregler, du bør tage.

Før du får Zoledron Teva Pharma-behandling, skal du fortælle din læge, farmaceut eller sundhedspersonale, hvis

- du har nogle problemer med din mund eller tænder, som fx dårlig mundhygiejne, tandkøds-lidelser, eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke får regelmæssig tandpleje eller ikke har haft et tandeftersyn i lang tid
- du ryger (det kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere er blevet behandlet med bisfosfonat (bruges til at behandle eller forebygge knoglekomplikationer)
- du tager medicin kaldet kortikosteroider (fx prednisolon eller dexamethason)
- du har kræft.

Din læge vil måske bede dig om at få et tandeftersyn, før du starter behandling med Zoledronsyre Teva Pharma.

Mens du er i behandling med Zoledronsyre Teva Pharma, skal du holde en god mundhygiejne (inkl. regelmæssig tandbørstning) og gå til regelmæssige tandeftersyn. Hvis du bruger tandproteser, skal du sikre dig, at de passer dig ordentligt. Hvis du er i gang med tandbehandling eller skal gennemgå kæbekirurgi (fx en tandudtrækning), skal du fortælle din læge om din tandbehandling, og fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Zoledronsyre Teva Pharma. Kontakt straks din læge eller tandlæge, hvis du får nogle problemer med din mund eller tænder, som fx tab af tænder, smerte eller hævelse, eller manglende sårheling eller pus fra såret, da dette kan være tegn på osteonekrose i kæben.

Overvågning

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

Børn og teenagere

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

Brug af anden medicin sammen med Zoledronsyre Teva Pharma

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, fx naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er 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 Pharma, 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 bruger dette lægemiddel.

Trafik og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, mens du tager Zoledronsyre Teva Pharma, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du har det bedre.

Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma

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

Osteoporose

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

Hvis du for nylig har brækket din hofte, anbefales det at zoledronsyre gives i 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 Pharma i 1 år. Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal komme tilbage og få din næste dosis.

Pagets sygdom

Til behandling af Pagets sygdom bør Zoledronsyre Teva Pharma kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne.

Den sædvanlige dosis er 5 mg, som indgives af din læge eller sundhedspersonalet som en infusion i en vene. Infusionen vil vare mindst 15 minutter. Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma. 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 Pharma sammen med mad og drikke

Sørg for at drikke tilstrækkelig væske (mindst 1 eller 2 glas) før og efter behandling med Zoledronsyre Teva Pharma, 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 (65 år eller derover). Du kan spise normalt den dag, du får behandling med Zoledronsyre Teva Pharma.

Hvis du har glemt en dosis Zoledronsyre Teva Pharma

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

Før Zoledronsyre Teva Pharma-behandlingen stoppes

Hvis du overvejer at stoppe Zoledronsyre Teva Pharma-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 Pharma.

Spørg lægen, på apoteket 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 Pharma. 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 Pharma.

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 Pharma for post-menopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om Zoledronsyre Teva Pharma forårsager denne uregelmæssige hjerterytme, men du skal kontakte din læge, hvis du oplever sådanne symptomer, efter du har fået Zoledronsyre Teva Pharma.

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

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

Meget sjældne (kan forekomme hos 1 ud af 10.000 behandlede)

Sig det til lægen, hvis du får øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

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

Smerter i mund og/eller kæbe, hævelse eller manglende sårheling i munden, pus fra såret, følelsesløshed eller en følelse af tungthed i kæben, eller løsningen af en tand; dette kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose). Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever sådanne symptomer, mens du er i behandling med Zoledronsyre Teva Pharma, eller efter at behandlingen er stoppet.

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

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

Zoledronsyre Teva Pharma 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, hævelse og/eller smerte ved infusionsstedet.

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 mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen 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 Pharma skal opbevares korrekt.

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og posen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares ved temperaturer under 30°C.
- Efter åbning af posen 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, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoledronsyre Teva Pharma indeholder:

- Aktivt stof: zoledronsyre. En pose indeholder 5 mg 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 Pharma er en klar, farveløs væske. 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
H-2100 Gödöllő
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Hvis du vil have 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./S.A./AG
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 N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +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

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Nederland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

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

Eesti
UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
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: +351 214 235 910

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

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, Finnland
Sími: +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., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

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 Pharma:

- Zoledronsyre Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og posen efter EXP.
- Må ikke opbevares ved temperaturer under 30°C.
- Efter åbning af posen er kemisk og fysisk stabilitet påvist i 24 timer ved 2-8°C og 25°C, præparatet skal 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 2-8°C.