

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic Acid Teva 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat)

En ml konsentrat inneholder 0,8 mg zoledronsyre (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, bestråling eller kirurgisk behandling av skjelettet, eller tumorindusert hyperkalsemi) hos voksne pasienter med utbredte maligniteter som involverer skjelettet.
- Behandling av voksne pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zoledronic Acid Teva må bare forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter som behandles med Zoledronic Acid Teva, skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredte maligniteter som involverer skjelettet.

Voksne og eldre personer

Den anbefalte dosen ved forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredte maligniteter som involverer skjelettet er 4 mg zoledronsyre hver 3.- 4. uke.

Pasientene bør også få et tilskudd med 500 mg oralt kalsium og 400 IE vitamin D daglig.

Avgjørelse om å behandle pasienter med benmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser bør ta i betraktning at behandlingseffekten først inntreffer etter 2-3 måneder.

Behandling av TIH

Voksne og eldre personer

Den anbefalte dosen ved hyperkalsemi (albumin-korrigert serumkalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller $3,0$ mmol/l) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Behandling med Zoledronic Acid Teva hos TIH-pasienter som også har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte/risiko-evaluering av behandlingen. Pasienter med serumkreatinin $> 400 \mu\text{mol/l}$ eller $> 4,5 \text{ mg/dl}$ ble ekskludert fra kliniske studier. Ingen dosejustering er nødvendig hos TIH-pasienter med serumkreatinin $< 400 \mu\text{mol/l}$ eller $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (se pkt. 4.4).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredte maligniteter som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med Zoledronic Acid Teva initieres hos pasienter med myelomatose eller metastatiske benlesjoner fra solide tumorer. CL_{Cr} beregnes ut fra serumkreatinin ved å bruke Cockcroft-Gault-formelen. Zoledronic Acid Teva anbefales ikke til pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres, noe som for denne gruppen er definert som $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$. Pasienter med serumkreatinin $> 265 \mu\text{mol/l}$ eller $> 3,0 \text{ mg/dl}$ ble ekskludert i kliniske studier med zoledronsyre.

Følgende dose Zoledronic Acid Teva anbefales hos pasienter med benmetastaser og som samtidig har lettilt moderat nedsatt nyrefunksjon før initiering av behandling, noe som er definert som $\text{CL}_{\text{Cr}} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$ hos denne gruppen), (se også pkt. 4.4):

Kreatininclearance (ml/min) ved behandlingsstart	Anbefalt dose Zoledronic Acid Teva*
> 60	4,0 mg zoledronsyre
50 – 60	3,5 mg* zoledronsyre
40 – 49	3,3 mg* zoledronsyre
30 – 39	3,0 mg* zoledronsyre

*Dosene er beregnet ut fra ønsket AUC på 0,66 ($\text{mg}\cdot\text{t/l}$) ($\text{CL}_{\text{Cr}} = 75 \text{ ml/min}$). De reduserte dosene for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som er sett hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Etter initiering av behandlingen bør serumkreatinin måles før hver dose Zoledronic Acid Teva, og behandlingen bør holdes tilbake hvis nyrefunksjonen er forverret. I de kliniske studiene ble forverring av nyrefunksjon definert som følger:

- Hos pasienter med normal serumkreatinin før behandlingsstart ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ eller $< 124 \mu\text{mol/l}$), en økning på $0,5 \text{ mg/dl}$ eller $44 \mu\text{mol/l}$;
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin før behandlingsstart ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ eller $> 124 \mu\text{mol/l}$), en økning på $1,0 \text{ mg/dl}$ eller $88 \mu\text{mol/l}$.

I de kliniske studiene ble zoledronsyrebehandlingen bare gjenopptatt når kreatininnivået lå innenfor en økning på 10 % av verdien ved behandlingsstart (se pkt. 4.4). Behandlingen med zoledronsyre bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av zoledronsyre hos barn i alderen 1 år til 17 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 4.4 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledronic Acid Teva 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, ytterligere fortynnet i 100 ml (se pkt. 6.6), skal gis som én enkelt intravenøs infusjon i løpet av ikke mindre enn 15 minutter.

Redusert dose zoledronsyre anbefales for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. "Dosering" over og pkt. 4.4).

Instruksjoner for tilberedning av lavere doser Zoledronic Acid Teva

Trekk opp passende volum av konsentratet som følger:

- 4,4 ml til en dose på 3,5 mg
- 4,1 ml til en dose på 3,3 mg
- 3,8 ml til en dose på 3,0 mg

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Det opptrukne volum av konsentratet må fortynnes videre i 100 ml steril natriumkloridoppløsning til injeksjon 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glukoseoppløsning. Dosen må gis som én enkel intravenøs infusjon over ikke mindre enn 15 minutter.

Zoledronic Acid Teva konsentrat må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder toverdige kationer, som f.eks. Ringers laktatoppløsning, og skal administreres som én enkelt infusjon i en separat infusjonsslange.

Pasientene må være godt hydrerte før og etter administrering av zoledronsyre.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre bisfosfonater eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Før administrering av Zoledronic Acid Teva må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrerte.

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

Standard hyperkalsemirelaterte metabolske parametre, som f.eks. serumnivåer av kalsium, fosfat og magnesium bør kontrolleres nøye etter påbegynt behandling med Zoledronic Acid Teva. Dersom det oppstår hypokalsemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har som regel en viss grad av nedsatt nyrefunksjon og nøye kontroll av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Det finnes andre legemidler inneholdende zoledronsyre som virkestoff, for behandling av osteoporose og Pagets benskade. Pasienter som behandles med Zoledronic Acid Teva bør derfor ikke behandles med slike legemidler eller noe annet bisfosfonat samtidig, fordi effektene av disse midlene i kombinasjon er ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med TIH og tegn på forverring av nyrefunksjon bør bli nøye vurdert med hensyn til om den mulige nytten av behandling med Zoledronic Acid Teva oppveier den mulige risikoen.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med benmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreffer etter 2-3 måneder.

Zoledronsyre er forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke muligheten for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med zoledronsyre og andre bisfosfonater, samt bruk av andre nefrotoksiske legemidler. Selv om risikoen er redusert ved en dose på 4 mg zoledronsyre administrert i løpet av 15 minutter, kan forverring av nyrefunksjonen fortsatt forekomme. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse har blitt rapportert hos pasienter etter initialdosen eller etter én enkeltdose med

4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter som får kronisk administrering av zoledronsyre i anbefalte doser til forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientene bør få serumkreatinin bestemt før hver dose zoledronsyre. Lavere doser Zoledronic Acid Teva anbefales ved initiering av behandling hos pasienter med benmetastaser og med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen i løpet av behandlingen, bør Zoledronic Acid Teva holdes tilbake. Behandling med Zoledronic Acid Teva bør kun gjenopptas når serumkreatinin ligger innenfor en økning på 10 % av verdien ved behandlingsstart. Behandling med Zoledronic Acid Teva bør gjenopptas med den samme dosen som ble gitt før behandlingsavbruddet.

Bruk av Zoledronic Acid Teva er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, tatt i betraktning den potensielle innvirkningen av zoledronsyre, på nyrefunksjonen, mangelen på kliniske sikkerhetsdata hos pasienter med alvorlige nedsatt nyrefunksjon (i kliniske studier definert som serumkreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med TIH og som $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med henholdsvis kreft og benmetastaser) ved behandlingsstart og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$).

Nedsatt leverfunksjon

Siden kun begrensede kliniske data er tilgjengelige hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan ingen spesifikke anbefalinger gis for denne pasientgruppen.

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven

Mindre vanlige tilfeller av osteonekrose i kjeven ("osteonecrosis of the jaw", ONJ) er rapportert i kliniske studier hos pasienter som får Zoledronic Acid Teva. Litteratur og erfaringer etter markedsføring tyder på en høyere frekvens med rapporter om ONJ ut fra tumortype (avansert brystkreft, myelomatose). En studie viste at ONJ forekom hyppigere hos pasienter med myelomatose sammenlignet med andre kreftformer (se pkt. 5.1).

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes, med unntak av medisinske nødstilfeller. Før behandlingen med bisfosfonater startes, anbefales en passende tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør tas i betraktning ved vurdering av individuell risiko for utvikling av ONJ:

- Potens av bisfosfonater (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsmåte (høyere risiko ved parenteral administrasjon) og kumulativ dose av bisfosfonater.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidige behandlinger: kjemoterapi, angiogenesehemmere (se pkt. 4.5), strålebehandling mot hode og nakke, kortikosteroider.
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, peridontal sykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpasset protese

Ved behandling med Zoledronic Acid Teva bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannlegesjekk, og umiddelbart rapportere om eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller væsker.

Invasiv tannbehandling bør kun utføres etter nøye vurdering under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling. Tannkirurgi kan forverre tilstanden for pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de behandles med bisfosfonater. Det foreligger ingen data som kan si om pasienter med behov for tannprosedyrer reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven ved å avslutte behandlingen med bisfosfonater.

Behandlingsplanen til pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven, bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose på andre anatomiske steder

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

I tillegg har det vært sporadiske rapporter av osteonekrose andre steder, inkludert hofte og lårben. Dette har hovedsakelig vært rapportert hos voksne kreftpasienter behandlet med zoledronsyre.

Muskel-skjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i ben, ledd og/eller muskler hos pasienter som bruker zoledronsyre. Slike rapporter har imidlertid vært sjeldne. Tiden til symptomene inntraff varierte fra en dag til flere måneder etter påbegynt behandling. De fleste pasientene opplevde lindring av symptomene etter at behandlingen ble avsluttet. En undergruppe fikk tilbakefall av symptomer når de igjen fikk zoledronsyre eller et annet bisfosfonat.

Atypiske femurfrakturer

Atypiske femurfrakturer subtrokantært og diafysealt er rapportert i forbindelse med bisfosfonatbehandling, primært hos pasienter som får langvarig behandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan forekomme hvor som helst langs femur, fra rett under den mindre trokanter til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene oppstår etter minimalt traume eller uten forutgående traume og noen pasienter opplever smerter i lår eller lysken, ofte forbundet med bildediagnostikk av stressfrakturer, uker til måneder før det foreligger en komplett femurfraktur. Frakturene er ofte bilaterale, derfor bør den kontralaterale femur undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har pådratt seg en fraktur i et femurskift. Det er også rapportert om dårlig tilheling av disse frakturene. Hos pasienter med antatt atypisk femurfraktur bør seponering av bisfosfonatbehandling vurderes ved evaluering av pasienten, basert på en individuell vurdering av nytte/risiko.

Pasienter bør rådes til å rapportere alle smerter i lår, hofte eller lyske mens de behandles med bisfosfonater og alle pasienter som har slike symptomer bør vurderes med tanke på ufullstendig femurfraktur.

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zoledronic Acid Teva. Hjerterytmie og nevrologiske bivirkninger (inkludert kramper, hypoestesi og tetani) har blitt rapportert, sekundært til tilfeller av alvorlig hypokalsemi. Tilfeller av alvorlig hypokalsemi som krevde sykehusinnleggelse har blitt rapportert. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende (se pkt. 4.8). Forsiktighet bør utvises når Zoledronic Acid Teva gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, da de kan ha en synergistisk effekt som resulterer i alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Kalsiumnivå i serum bør måles og hypokalsemi må korrigeres før start av behandling med Zoledronic Acid Teva. Pasienter bør få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Hjelpestoff(er)

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kliniske studier har zoledronsyre blitt gitt samtidig med vanlig brukte legemidler mot kreft, diuretika, antibiotika og analgetika uten at det forekom klinisk åpenbare interaksjoner. Zoledronsyre viser ingen vesentlig binding til plasmaproteiner og hemmer ikke humane P 450-enzymmer *in vitro* (se pkt. 5.2), men ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført.

Forsiktighet anbefales når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, kalsitonin eller loop-diuretika siden disse legemidlene kan ha en additiv effekt, som resulterer i et lavere serumkalsiumnivå i lengre perioder enn nødvendig (se pkt. 4.4).

Forsiktighet må utvises når Zoledronic acid Teva Pharma brukes sammen med andre potensielt nefrotoksiske legemidler. En bør også være oppmerksom på mulig utvikling av hypomagnesemi under behandlingen.

Hos pasienter med myelomatose kan risikoen for nedsatt nyrefunksjon øke når Zoledronic Acid Teva brukes i kombinasjon med talidomid.

Forsiktighet skal utvises når Zoledronic Acid Teva gis sammen med antiangiogene legemidler, da en økt forekomst av ONJ er sett hos pasienter behandlet med disse legemidlene samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner.

Reproduksjonsstudier med zoledronsyre hos dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Zoledronic Acid Teva skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner bør frarådes å bli gravide.

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos mennesker. Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert under graviditet og hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Zoledronsyre ble vurdert hos rotte for mulige bivirkninger på fertilitet hos foreldre- og F1-generasjonen. Dette resulterte i uttalte farmakologiske effekter som ble vurdert å være relatert til forbindelsens hemming av kalsiummetabolisme i skjelett og som medførte periparturient hypokalsemi, en klasse-effekt av bisfosfonater, dystoci og tidlig avslutning av studien. Disse resultatene forhindret dermed en bekreftelse av hvilken effekt zoledronsyre har på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger, som for eksempel svimmelhet og somnolens, kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner, og forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Zoledronic Acid Teva ved kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

En akuttfasereaksjon er hyppig rapportert i løpet av tre dager etter administrering av zoledronsyre, med symptomer som omfatter skjelettsmerter, feber, fatigue, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i leddene. Disse symptomene opphører vanligvis i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

De viktigste identifiserte risikofaktorene ved zoledronsyre ved de godkjente indikasjonene er følgende: nedsatt nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, akuttfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Frekvensen for hver av disse identifiserte risikoene er vist i Tabell 1

Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger, oppført i Tabell 1, er akkumulert ved kliniske studier og rapporter etter markedsføring, hovedsakelig fra kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre.

Tabell 1

Bivirkninger er oppført i frekvenskategorier, de mest frekvente først, ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Anemi Trombocytopeni, leukopeni Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlig Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner Angionevrotisk ødem
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige Sjeldne	Angst, søvnforstyrrelser Forvirring
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	Hodepine, svimmelhet Svimmelhet, parestesier, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, tremor, søvnløshet Kramper, hypoestesi og tetani (sekundært til hypokalsemi)
Øyesykdommer	Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Konjunktivitt Tåkesyn, skleritt og orbital inflammasjon Uveitt Episkleritt
Hjertesykdommer	Mindre vanlige Sjeldne	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som fører til synkope eller sirkulasjonskollaps Bradykardi, hjerterytmie (sekundært til hypokalsemi)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige Sjeldne	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon Interstitial lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørhet
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makulært utslett), økt svetting

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i>	Smerter i ben, myalgi, artralgi, generelle smerter
	<i>Mindre vanlige</i>	Muskelspasmer, osteonekrose i kjeven
	<i>Svært sjeldne</i>	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårben og hofter
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Vanlige</i>	Nedsatt nyrefunksjon
	<i>Mindre vanlige</i>	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
	<i>Sjeldne</i> <i>Ikke kjent:</i>	Ervervet Fanconis syndrom Tubulointerstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige</i>	Feber, influensalignende syndrom (inkludert fatigue, stivhet, sykdomsfølelse og rødme)
	<i>Mindre vanlige</i>	Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerter, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria
	<i>Sjeldne:</i>	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akuttfasereaksjon
Undersøkelser	<i>Svært vanlige</i>	Hypofosfatemi
	<i>Vanlige</i>	Økt kreatinin og urea i blod, hypokalsemi
	<i>Mindre vanlige</i>	Hypomagnesemi, hypokalemi
	<i>Sjeldne</i>	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har vært forbundet med rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra registreringsstudier av zoledronsyre for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av negative hendelser på grunn av nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til zoledronsyre (bivirkninger) var som følger: myelomatose (3,2 %), prostatakreft (3,1 %), brystkreft (4,3 %), lungekreft og andre solide tumorer (3,2 %). Faktorer som kan øke muligheten for en forverring av nyrefunksjonen omfatter dehydrering, allerede eksisterende nedsatt nyrefunksjon, mange behandlingsrunder med zoledronsyre eller andre bisfosfonater, og samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler eller bruk av en kortere infusjonstid enn anbefalt per i dag. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse har blitt rapportert hos pasienter etter den første dosen eller etter én enkelt dose med 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller med osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter som får behandling med bisfosfonater, inkludert zoledronsyre (se pkt. 4.4). Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider og viste tegn til lokal infeksjon, inkludert osteomyelitt. De fleste tilfellene forekom hos kreftpasienter etter tannekstraksjoner eller annen tannkirurgi.

Atrieflimmer

I en 3-årig, randomisert, dobbeltblind, kontrollert studie som evaluerte effekt og sikkerhet av 5 mg zoledronsyre gitt én gang årlig versus placebo ved behandling av postmenopausal osteoporose (PMO), var total insidens av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Forekomsten av atrieflimmer som alvorlige bivirkninger var 1,3 % (51 av 3862) og 0,6 % (22 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Ubalansen observert i denne studien har ikke blitt observert i andre studier med zoledronsyre, inkludert studier med 4 mg zoledronsyre gitt hver 3 - 4. uke til kreftpasienter. Mekanismen bak den økte insidens av atrieflimmer i denne ene kliniske studien er ukjent.

Akuttfasereaksjon

Denne bivirkningen består av en rekke symptomer som omfatter feber, myalgi, hodepine, smerter i ekstremitetene, kvalme, oppkast, diaré, artralgi og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Tiden til dette inntreffer er ≤ 3 dager etter infusjon av zoledronsyre, og reaksjonen omtales også som "influenzalignende" eller "post-dose" symptomer

Atypiske femurfrakturer

Etter markedsføring er følgende reaksjoner rapportert (frekvens sjelden): atypisk subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i femur (klassebivirkning av bisfosfonater).

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med Zoledronic Acid Teva for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av data fra både kliniske studier og tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige bevis for en sammenheng mellom Zoledronic Acid Teva-behandling, den rapporterte hendelsen hypokalsemi og den sekundære utviklingen av hjertearytmi. Videre er det bevis for en sammenheng mellom hypokalsemi og sekundære nevrologiske hendelser rapportert i disse tilfellene, inkludert: kramper, hypoestesi og tetani (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)

4.9 Overdosering

Klinisk erfaring med akutt overdosering av zoledronsyre er begrenset. Administrering av doser opptil 48 mg zoledronsyre ved en feiltagelse er rapportert. Pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.2) bør overvåkes nøye, fordi det er observert nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt) og unormale serumelektrolytter (inkludert kalsium, fosfat og magnesium). Dersom det oppstår hypokalsemi bør infusjon med kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med effekt på benstruktur og mineralisering, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

Zoledronsyre tilhører gruppen bisfosfonater og virker primært på ben. Det er en hemmer av osteoklastmediert benresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben er basert på den høye affiniteten til mineralisert ben, men den nøyaktige molekulære mekanismen som fører til hemming av osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklar. I langtidsstudier med dyr hemmer zoledronsyre benresorpsjonen uten å innvirke negativt på bendannelse, mineralisering eller benets mekaniske egenskaper.

I tillegg til å være en potent hemmer av benresorpsjon, har zoledronsyre også flere antitumor egenskaper som kan bidra til den samlede effekten i behandling av metastatisk bensykdom. Følgende egenskaper er vist i prekliniske studier:

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk benresorpsjon som endrer benmargens mikromiljø og gjør det mindre egnet for tumorcellevekst, anti-angiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblast proliferasjon, direkte cytostatisk og pro-apoptotisk aktivitet på tumorceller, synergistisk cytostatisk effekt med andre legemidler mot kreft, aktivitet som hindrer adhesjon/invasjon.

Resultater fra kliniske studier av forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredte maligniteter som involverer skjelettet.

Den første randomiserte, dobbelt blinde, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser (SRE) hos pasienter med prostatakreft. Zoledronsyre 4 mg reduserte signifikant andelen av pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse (SRE), forsinket median tid til den første SRE > 5 måneder, og reduserte den årlige insidens av hendelser per pasient - skjelett morbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste 36 % risikoreduksjon for utvikling av SRE i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk 4 mg zoledronsyre rapporterte mindre økning i smerter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo, og disse forskjellene var signifikante ved 3, 9, 21 og 24 måneder. Færre zoledronsyre 4 mg pasienter fikk patologiske frakturer. Behandlingseffektene var mindre uttalt hos pasienter med kraftige lesjoner. Effekresultater er vist i Tabell 2.

I en annen studie, som inkluderte andre faste tumorer enn bryst- eller prostatakreft, reduserte 4 mg zoledronsyre signifikant andelen pasienter med en SRE, forsinket median tid til den første SRE med > 2 måneder, og reduserte skjelett morbiditetsraten. Analyser av multiple hendelser viste 30,7 % risikoreduksjon for utvikling av SRE i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebo. Effekresultater er vist i Tabell 3.

Tabell 2: Effektnesultater (pasienter med prostatakrefst som får hormonbehandling)

	<u>Alle SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	zoledronsyre 4 mg	placebo	zoledronsyre 4 mg	placebo	zoledronsyre 4 mg	placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter med SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Median tid til SRE (dager)	488	321	NR	NR	NR	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelett morbiditetsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduksjon for å få multiple hendelser ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-verdi	0,002		NA		NA	

* Inkludert vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Omfatter alle skjeletthendelser, både totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

NR Ikke nådd

NA Ikke relevant

Tabell 3: Effektnesultater (andre faste tumorer enn bryst- og prostatakrefst)

	<u>Alle SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	zoledronsyre 4 mg	placebo	zoledronsyre 4 mg	placebo	zoledronsyre 4 mg	placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andel pasienter med SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-verdi	0,039		0,064		0,173	
Median tid til SRE (dager)	236	155	NR	NR	424	307
p-verdi	0,009		0,020		0,079	
Skjelett morbiditetsrate	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
p-verdi	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduksjon for å få multiple hendelser** (%)	30.7	-	NA	NA	NA	NA
p-verdi	0,003		NA		NA	

* Inkludert vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Omfatter alle skjeletthendelser, både totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

NR Ikke nådd

NA Ikke relevant

I en tredje randomisert, dobbelt-blind fase III studie ble 4 mg zoledronsyre eller 90 mg pamidronat hver 3.- 4. uke sammenlignet hos pasienter med multiple myelom eller brystkreft med minst én benlesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med 90 mg pamidronat med hensyn til forbygging av SRE. Analyser av multiple hendelser viste en signifikant risikoreduksjon

på 16 % hos pasienter behandlet med 4 mg zoledronsyre, sammenlignet med pasienter som fikk pamidronat. Effekteresultater er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Effekteresultater (pasienter med brystkreft og myelomatose)

	<u>Alle SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	Zoledronsyre 4 mg	Pam 90 mg	zoledronsyre 4 mg	Pam 90 mg	zoledronsyre 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andel pasienter med SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-verdi	0,198		0,653		0,037	
Median tid til SRE (dager)	376	356	NR	714	NR	NR
p-verdi	0,151		0,672		0,026	
Skjelett morbiditetsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-verdi	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduksjon for å få multiple hendelser** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-verdi	0,030		NA		NA	

* Inkludert vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Omfatter alle skjelett hendelser, både totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

NR Ikke nådd

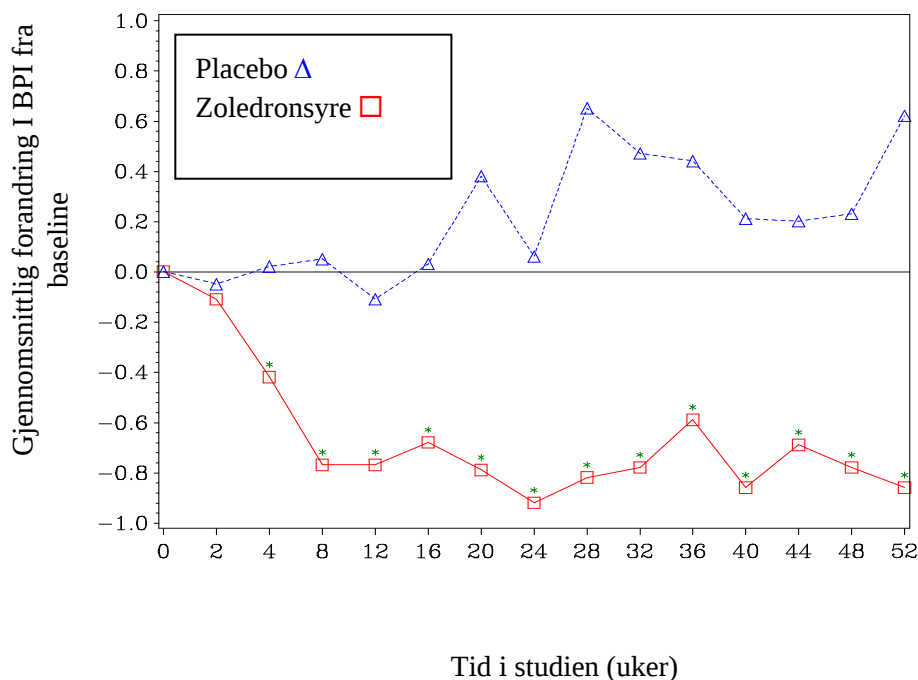
NA Ikke relevant

Zoledronsyre ble også undersøkt i en dobbelt-blind, randomisert placebokontrollert studie med 228 pasienter med dokumenterte benmetastaser fra brystkreft, for å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på ratio for skjelettrelaterte hendelsesrate (SRE), beregnet som totalt antall SRE-hendelser (ekskludert hyperkalsemi og justert for tidligere fraktur), dividert med den totale risikoperioden. Pasienter fikk enten 4 mg zoledronsyre eller placebo hver fjerde uke i ett år. Pasientene ble jevnt fordelt mellom zoledronsyre-behandlede grupper og placebogrupeer.

SRE-raten (hendelser/personår) var 0,628 for zoledronsyre og 1,096 for placebo. Andelen pasienter med minst én SRE (unntatt hyperkalsemi) var 29,8 % i zoledronsyrebehandlet gruppe versus 49,6 % i placebogruppen (p=0,003). Median tid til den første SRE var ikke oppnådd ved studieslutt i den zoledronsyrebehandlede gruppen og var signifikant forlenget sammenlignet med placebo (p=0,007). I en analyse av multiple hendelser reduserte zoledronsyre 4 mg risikoen for SRE med 41 % (risikoratio=0,59 %, p=0,019) sammenlignet med placebo.

I zoledronsyregruppen ble det observert statistisk signifikant forbedring i smerte-score (ved bruk av "Brief Pain Inventory", BPI) etter 4 uker og ved alle påfølgende tidspunkter i løpet av studien sammenlignet med placebo (figur 1). Smerte-score for zoledronsyre var konsekvent under baseline, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk score.

Figur 1: Gjennomsnittlig forandring av BPI-score fra baseline. Statistisk signifikante forskjeller (*p<0,05) ved sammenlikning av behandlingene (4 mg zoledronsyre vs. placebo) er markert



CZOL446EUS122/SWOG-studien

Hovedmålet med denne observasjonsstudien var å estimere den kumulative insidensen av osteonekrose i kjeven (ONJ) etter 3 år hos kreftpasienter med benmetastaser som fikk zoledronsyre. Osteoklasthemmende behandling, annen kreftbehandling og tannpleie ble gitt når klinisk indisert for best mulig å representere akademisk og lokal pleie. Tannundersøkelse ved baseline var anbefalt, men ikke obligatorisk.

Blant de 3491 pasientene som kunne evalueres, ble det bekreftet 87 tilfeller av diagnosen ONJ. Den samlede estimerte kumulative insidensen av bekreftet ONJ etter 3 år var 2,8 % (95 % KI: 2,3-3,5 %). Ratene var 0,8 % ved år 1 og 2,0 % ved år 2. Raten for bekreftet ONJ etter 3 år var høyest for pasienter med myelomatose (4,3 %) og lavest for pasienter med brystkreft (2,4 %). Tilfeller med bekreftet ONJ var statistisk signifikant høyere hos pasienter med myelomatose ($p = 0,03$) enn for andre kreftformer kombinert.

Resultater fra kliniske studier av behandling av TIH

Kliniske studier av tumorindusert hyperkalsemi (TIH) viste at effekten av zoledronsyre karakteriseres av en reduksjon i serumkalsium og utskillelse av kalsium i urin. I dosebestemmende fase I-studier med pasienter med mild til moderat tumorindusert hyperkalsemi lå effektive doser som ble testet i området ca. 1,2 – 2,5 mg.

For å vurdere effekten av 4 mg zoledronsyre versus 90 mg pamidronat ble resultatene av to pivotale multisenterstudier med pasienter med TIH kombinert i en analyse planlagt på forhånd. Det var en raskere normalisering av korrigert serumkalsium på dag 4 for 8 mg zoledronsyre og på dag 7 for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert.

Tabell 5: Andel pasienter med komplett respons i de kombinerte TIH-studiene angitt etter dager

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

Median tid til normalt kalsiumnivå var 4 dager. Median tid til tilbakefall (ny økning i albuminkorrigert serum kalsium $\geq 2,9$ mmol/l) var 30 til 40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre versus 17 dager hos dem som ble behandlet med 90 mg pamidronat (p-verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to zoledronsyredosene.

I kliniske studier ble 69 pasienter som enten fikk tilbakefall eller som var refraktære for den initiale behandlingen (zoledronsyre 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg), behandlet på nytt med 8 mg zoledronsyre. Responsraten hos disse pasientene var 52 %. Fordi disse pasientene kun fikk dosen 8 mg, finnes det ingen data tilgjengelig som gjør det mulig å sammenligne med zoledronsyredosen på 4 mg.

I kliniske studier utført med pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH), var den samlede sikkerhetsprofilen for alle tre behandlingsgruppene (zoledronsyre 4 mg og 8 mg og pamidronat 90 mg) lik i type og alvorlighetsgrad.

Pediatrik populasjon

Resultater av kliniske studier av behandling av alvorlig osteogenesis imperfecta hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år.

Effektene av intravenøs zoledronsyre ved behandling av pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med alvorlig osteogenesis imperfecta (type I, III og IV) ble sammenlignet med intravenøs pamidronat i en internasjonal, randomisert, åpen multisenter-studie med henholdsvis 74 og 76 pasienter i hver behandlingsgruppe. Behandlingsperioden i studien var 12 måneder, med en 4 til 9 ukers screeningperiode på forhånd, hvor tilskudd av vitamin D og kalsium ble tatt i minst 2 uker. I det kliniske programmet fikk pasienter i alderen fra 1 til < 3 år 0,025 mg/kg zoledronsyre (opptil en maksimal enkeltdose på 0,35 mg) hver 3. måned, og pasienter i alderen fra 3 til 17 år fikk 0,05 mg/kg zoledronsyre (opptil en maksimal enkeltdose på 0,83 mg) hver 3. måned. En forlengelsesstudie ble utført for å undersøke generell og renal sikkerhet over lengre tid av zoledronsyre gitt én eller to ganger i året i løpet av den 12 måneders forlengede behandlingsfasen til barn som hadde fullført ett års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudien.

Det primære endepunktet i studien var den prosentvise endringen fra baseline i benmineraltettheten (BMD) i lumbalregionen etter 12 måneders behandling. Estimerte behandlingseffekter på BMD var like, men studiens design var ikke tilstrekkelig robust til å vise at zoledronsyre ikke har dårligere effekt enn pamidronat. Det var spesielt ingen klare bevis for effekt på insidens av fraktur eller smerter. Bivirkningen fraktur i lange ben i nedre ekstremiteter ble rapportert hos ca. 24 % (femur) og 14 % (tibia) av pasientene behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 12 % og 5 % av pasientene behandlet med pamidronat for alvorlig osteogenesis imperfecta, uavhengig av sykdomstype og årsakssammenheng, men samlet insidens av frakturer var sammenlignbar for zoledronsyrebehandlede og pamidronatbehandlede pasienter: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Tolkning av risiko for fraktur blir vanskelig gjort av det faktum at frakturer er vanlige hendelser hos pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta, som en del av sykdomsprosessen.

Typene av bivirkninger som ble observert hos denne gruppen tilsvarte dem som tidligere er sett hos voksne med langtkomne maligniteter som involverer ben (se pkt. 4.8).

Bivirkningene som er angitt i frekvenskategorier, er vist i Tabell 6. Følgende konvensjonelle klassifisering er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til

<1/100), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 6: Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta¹.

<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige:	Hodepine
<i>Hjertesykdommer</i>	Vanlige:	Takykardi
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Vanlige:	Nasofaryngitt
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Svært vanlige: Vanlige:	Oppkast, kvalme Abdominale smerter
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Vanlige:	Smerter i ekstremitetene, artralgi, muskel-skjelettsmerter
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige: Vanlige:	Pyreksi, fatigue Akuttfasereaksjon, smerter
<i>Undersøkelser</i>	Svært vanlige: Vanlige:	Hypokalsemi Hypofosfatemi

¹Bivirkninger som forekom med frekvenser på < 5 % ble vurdert medisinsk og det ble vist at disse tilfellene er i samsvar med den veletablerte sikkerhetsprofilen til zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta synes zoledronsyre å være assosiert med en mer uttalt risiko for akuttfasereaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi, sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen ble redusert ved påfølgende infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med referanseproduktene inneholdende zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med langtkomne maligniteter som involverer ben (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Enkeltvis og gjentatte 5- og 15-minutters infusjoner med 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt til 64 pasienter med benmetastaser ga følgende farmakokinetiske data, som viste seg å være doseuavhengige.

Etter oppstart av infusjonen med zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt, maksimal konsentrasjon ble oppnådd ved slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til < 10 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til < 1 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode med svært lave konsentrasjoner som ikke oversteg 0,1 % av maksimale plasmanivåer før den andre infusjonen med zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres i en trefasisk prosess: rask bifasisk eliminering fra den systemiske sirkulasjonen, med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer, etterfulgt av en lang eliminasjonsfase med en terminal halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Det forekom ingen akkumulering av zoledronsyre i plasma etter gjentatte doser gitt hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles uforandret via nyrene. I løpet av de første 24 timene gjenfinnes 39 ± 16 % av den administrerte dosen i urinen, mens det resterende hovedsakelig er bundet til benvev. Fra

benvevet frigjøres det svært langsomt tilbake til den systemiske sirkulasjonen og elimineres via nyrene. Den totale clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ l/t, uavhengig av dose og upåvirket av kjønn, alder, rase eller kroppsvekt. Økning av infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket 30 % reduksjon i zoledronsyre-konsentrasjonen ved slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under plasmakonsentrasjonskurven versus tid.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene med hensyn til de farmakokinetiske parametrene for zoledronsyre.

Ingen farmakokinetiske data på zoledronsyre er tilgjengelige for pasienter med hyperkalsemi eller for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Zoledronsyre hemmer ikke humane P 450- enzymer *in vitro*, har ingen biotransformasjon og i dyrestudier ble < 3 % av administrert dose gjenfunnet i feces, noe som tyder på at leverfunksjonen ikke spiller noen relevant rolle i farmakokinetikken av zoledronsyre.

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatininclearance, renal clearance representerte 75 ± 33 % av kreatininclearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/min (spredning fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 kreftpasientene som ble studert. Analyse av populasjonen viste at for en pasient med kreatininclearance på 20 ml/min (alvorlig nedsatt nyrefunksjon), eller 50 ml/min (moderat nedsatt nyrefunksjon), ville tilsvarende estimert clearance for zoledronsyre være henholdsvis 37 % eller 72 %, av nivået for en pasient med kreatininclearance på 84 ml/min. Det finnes bare begrensede farmakokinetiske data tilgjengelige for pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).

I en *in vitro*- studie viste zoledronsyre lav affinitet for cellulære humane blodkomponenter med en gjennomsnittlig blod til plasma-konsentrasjonsratio på 0,59 i et konsentrasjonsintervall fra 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav, med den ubundne fraksjonen varierende fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2000 ng/ml zoledronsyre.

Spesielle pasientgrupper

Pediatriske pasienter

Begrensede farmakokinetiske data hos barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken av zoledronsyre hos barn i alderen 3 til 17 år tilsvarer farmakokinetikken hos voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance synes ikke å ha noen effekt på systemisk eksponering av zoledronsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdose var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter.

Subkronisk og kronisk toksisitet

Zoledronsyre ble godt tolerert ved subkutan administrering til rotte og intravenøst til hund i doser opptil 0,02 mg/kg daglig i 4 uker. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutan til rotte og 0,005 mg/kg intravenøst en gang hver 2.-3. dag til hund i opptil 52 uker ble også godt tolerert.

De vanligste funnene i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene i de lange bena hos dyr i vekst ved nesten alle doser, et funn som reflekterer forbindelsens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

I langtidsstudier med dyr var sikkerhetsmarginene i forhold til effekter på nyrene små ved gjentatt dosering parenteralt, men de kumulative nivåene for ingen-bivirkninger (NOAEL) i enkeltdose- og flerdose-studiene (0,06 – 0,6 mg/kg/dag) i opptil en måned indikerte ikke renale effekter ved doser som var ekvivalente med eller oversteg den høyeste tiltenkte terapeutiske dosen hos mennesker. Langvarig gjentatt administrering ved doser som omfattet den tiltenkte høyeste terapeutiske dosen

zoledronsyre hos menneske ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus, lever, milt og lunger, og på injeksjonsstedet for infusjonen.

Reproduksjonstoksisitet

Zoledronsyre var teratogent hos rotte i subkutane doser på $\geq 0,2$ mg/kg. Selv om det ikke ble observert teratogenitet eller fostertoksisitet hos kanin, ble det funnet maternal toksisitet. Dystoki ble observert ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt) som ble undersøkt hos rotte.

Mutagenitet og karsinogent potensiale

Zoledronsyre var ikke mutagent i de mutagentestene som er utført og karsinogentester ga ikke holdepunkter for karsinogent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå mulig uforlikelighet må Zoledronic Acid Teva konsentrat fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller 5 % w/v glukoseoppløsning.

Dette legemidlet må ikke komme i kontakt med noen oppløsninger som inneholder kalsium eller andre divalente kationer, som f.eks. Ringers laktatoppløsning, og det må administreres som én enkelt intravenøs oppløsning i separat infusjonssett.

Studier av glassflasker, samt flere typer infusjonsposer og infusjonssett laget av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen (forhåndsfylt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller 5 % w/v glukoseoppløsning) viste ingen uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved temperaturer mellom 2 °C – 8 °C samt ved 25°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør derimot produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren selv ansvarlig for oppbevarings tid og under hvilke forhold oppbevaringen skjer, men det skal være maksimalt 24 timer og ved en temperatur mellom 2 °C – 8 °C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av sykloolefinpolymerplast (COP) eller hetteglass av klart glass (type I) med grå klorertbutyl/ butyl Flurotec propp og aluminiumshette med blått plast flipp-off- lokk i plast.

Hvert hetteglass inneholder 5 ml konsentrat.

Pakningsstørrelser på 1, 4 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering må 5 ml konsentrat fra ett hetteglass, eller nødvendig volum optrukket konsentrat, fortynnes videre med 100 ml kalsiumfri infusjonsvæske (natriumkloridoppløsning til injeksjon 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glukoseoppløsning).

Ytterligere informasjon om håndtering av Zoledronic Acid Teva, inkludert informasjon om tilberedning av reduserte doser, finnes i pkt. 4.2.

Aseptiske teknikker må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.

Bare klar oppløsning fri for partikler og misfarging må benyttes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/771/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MAARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16 August 2012
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2017

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, Postbus 552
2003 RN Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25,
10 000 Zagreb
Kroatia

Det trykte pakningsvedlegget for det medisinske produktet må inneholde navn og adresse til tilvirker ansvarlig for release av den aktuelle batchen.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at et pasientkort om osteonekrose i kjeven er implementert.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zoledronic Acid Teva 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 x 5 ml hetteglass

4 x 5 ml hetteglass

10 x 5 ml hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs anvendelse etter fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Fortynnet oppløsning bør brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/12/771/001 1 plast hetteglass
EU/1/12/771/002 4 plast hetteglass
EU/1/12/771/003 10 plast hetteglass
EU/1/12/771/004 1 glass hetteglass
EU/1/12/771/005 4 glass hetteglass
EU/1/12/771/006 10 glass hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zoledronic Acid Teva 4 mg/5 ml sterilt konsentrat
zoledronsyre
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Må fortynnes før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoledronic Acid Teva 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zoledronic Acid Teva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zoledronic Acid Teva
3. Hvordan du bruker Zoledronic Acid Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Zoledronic Acid Teva oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zoledronic Acid Teva er, og hva det brukes mot

Virkestoffet i dette legemidlet er zoledronsyre, som tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved å feste seg til ben og redusere hastigheten på benomsetning. Det brukes:

- **Til å forebygge skjelettkomplikasjoner**, for eksempel brudd, hos voksne personer med skjelettmetastaser (spredning av kreft fra primærstedet til skjelettet).
- **Til å redusere mengden kalsium** i blodet hos voksne personer hvor det er for høyt på grunn av en svulst. Svulster kan akselerere normal benomsetning på en slik måte at det øker frigjøring av kalsium fra ben. Denne tilstanden kalles tumor-indusert hyperkalsemi (TIH).

2. Hva du må vite før du bruker Zoledronic Acid Teva

Følg alle instruksjoner fra legen din nøye.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med Zoledronic Acid Teva, og vil regelmessig sjekke din respons på behandlingen.

Du bør ikke få Zoledronic Acid Teva

- dersom du ammer
- hvis du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater (en gruppe legemidler som zoledronsyre tilhører) eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (oppført i pkt. 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Zoledronic Acid Teva

- dersom du har eller tidligere har hatt et **nyreproblem**
- dersom du har eller tidligere har **hatt smerter, hevelse eller nummenhet** i kjeven, en følelse av tyngde i kjeven eller en tann som løsner. Legen din kan anbefale deg å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zoledronic Acid Teva.
- dersom du skal ha **tannbehandling** eller har planlagt tannkirurgi, fortell tannlegen at du behandles med Zoledronic Acid Teva og informer legen om tannbehandlingen din.

Samtidig som du blir behandlet med Zoledronic Acid Teva, bør du opprettholde god munnhygiene

(herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk.

Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller som avgir puss (væsker), da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi og/eller strålebehandling, som tar steroider, som gjennomgår tannkirurgi, som ikke får rutinemessig tannlegebehandling, som har tannkjøttssykdom, som er røykere, eller som tidligere var behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forhindre skjelettsykdommer) kan ha en høyere risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi), som noen ganger fører til muskelkramper, tørr hud, brennende følelse, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zoledronic Acid Teva. Uregelmessig hjerterytme (hjerterytmie), anfall, spasmer og rykninger (tetani) har blitt rapportert som en følge av alvorlig hypokalsemi. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende. Informer legen din umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du har hypokalsemi fra før, må det korrigeres før du tar første dose med Zoledronic Acid Teva. Du vil bli gitt tilstrekkelig kalsium- og D-vitamin tilskudd.

Pasienter over 65 år

Zoledronic Acid Teva kan gis til personer fra 65 år og oppover. Det er ingenting som tyder på at det bør utvises ekstra forsiktighet.

Barn og ungdom

Zoledronic Acid Teva anbefales ikke til unge og barn under 18 år.

Andre legemidler og Zoledronic Acid Teva

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du forteller det til legen dersom du også bruker:

- Aminoglykosider (legemidler som brukes til å behandle alvorlige infeksjoner), kalsitonin (en type legemiddel som brukes til å behandle postmenopausal osteoporose og hyperkalsemi), loop-diuretika (en type legemiddel til å behandle høyt blodtrykk eller ødem) eller andre kalsiumsenkende legemidler, siden kombinasjonen av disse med bisfosfonater kan forårsake at kalsiumnivået i blodet blir for lavt.
- Talidomid (et legemiddel som brukes til å behandle visse typer blodkreft som involverer skjelettet) eller noe annet legemiddel som kan skade nyrene dine.
- Andre legemidler som også inneholder zoledronsyre og som brukes ved behandling av osteoporose og andre sykdommer i skjelett som ikke skyldes kreft, eller et annet bisfosfonat, siden de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene sammen med Zoledronic Acid Teva er ukjent.
- Antiangiogene legemidler (brukt i kreftbehandling), da kombinasjon av disse med Zoledronic Acid Teva er blitt forbundet med økt risiko for vevsdød (osteonekrose) i kjevebenet.

Graviditet og amming

Du bør ikke få Zoledronic Acid Teva hvis du er gravid. Snakk med legen din hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke få Zoledronic Acid Teva hvis du ammer.

Snakk med legen din før du tar noen form for medisin mens du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har vært svært sjeldne tilfeller av svimmelhet og søvnighet ved bruk av zoledronsyre. Du bør derfor være forsiktig når du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppgaver som krever full konsentrasjon.

Zoledronic Acid Teva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Zoledronic Acid Teva

- Zoledronsyre må bare gis av helsepersonell som er trent i administrering av bisfosfonater intravenøst, dvs. via en vene.
- Legen din vil anbefale at du drikker nok vann før hver behandling for å hindre dehydrering (uttørring).
- Følg nøye alle instruksjoner som legen din, farmasøyt eller sykepleier har gitt deg.

Hvor mye Zoledronic Acid Teva som blir gitt

- Den vanlige enkeltdosen som gis er 4 mg
- Hvis du har nyreproblemer vil legen din gi deg en lavere dose, avhengig av alvorlighetsgraden av ditt nyreproblem.

Hvor ofte Zoledronic Acid Teva blir gitt

- Hvis du blir behandlet for forebygging av skjelettkomplikasjoner på grunn av skjelettmetastaser, vil du bli gitt en infusjon med Zoledronic Acid Teva hver tredje til fjerde uke.
- Hvis du blir behandlet for å redusere mengden av kalsium i blodet, vil du vanligvis bare bli gitt en enkelt infusjon med Zoledronic Acid Teva.

Hvordan Zoledronic Acid Teva blir gitt

- Zoledronic Acid Teva blir gitt som et drypp (infusjon) i en vene i løpet av minst 15 minutter og som en enkelt intravenøs oppløsning i et separat infusjonssett.

Pasienter som ikke har for høyt nivå av kalsium i blodet, vil også få foreskrevet tilskudd av kalsium og vitamin D som skal tas hver dag.

Dersom du har fått mer Zoledronic Acid Teva enn du skulle

Hvis du har fått høyere doser enn anbefalt, må du kontrolleres nøye av legen din. Dette er fordi du kan utvikle unormale serumelektrolytter (f.eks. unormale nivåer av kalsium, fosfat og magnesium) og/eller endringer i nyrefunksjon, inkludert alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hvis nivået av kalsium blir for lavt, kan det hende du må få tilskudd av kalsium via infusjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De vanligste er vanligvis milde og vil sannsynligvis forsvinne etter kort tid.

Informér legen din omgående dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (vil vanligvis bestemmes av legen din ved hjelp av spesielle blodprøver).
- Lavt nivå av kalsium i blodet.

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- Smerter i munnen, tennene og/eller kjeven, hevelse eller sår som ikke gror i munnen eller kjeven, pussdannelse, nummenhet eller en følelse av tyngde i kjeven, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på benskade i kjeven (osteonekrose). Fortell det til legen din og tannlegen omgående hvis du opplever slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zoledronic Acid Teva eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) er sett hos pasienter som får zoledronsyre for postmenopausal osteoporose. Det er per i dag uklart om zoledronsyre forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må rapportere det til legen din hvis du opplever slike symptomer etter at du har fått zoledronsyre.
- Alvorlig allergisk reaksjon: kortpustethet, hevelse hovedsakelig i ansiktet og halsen.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Som en konsekvens av lave kalsiumnivåer; uregelmessige hjerteslag (hjerterytm, sekundært til hypokalsemi).
- En nyrefunksjons-sykdom som kalles Fanconis syndrom (din lege kan normalt fastslå dette med visse urinprøver).

Svært sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer):

- Som en følge av lave kalsiumverdier: anfall, nummenhet og tetani (som en følge av hypokalsemi).
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- Osteonekrose har også svært sjeldent blitt sett på andre ben enn kjeven, spesielt hofter eller lår. Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever symptomer som begynnelse eller forverring av verk, smerte eller stivhet samtidig som du blir behandlet med Zoledronic Acid Teva eller etter at behandlingen er avsluttet.

Ikke kjent: Frekvens kan ikke beregnes ut ifra tilgjengelige data

- Betennelse i nyrene (tubulointerstitiell nefritt): Tegn og symptomer kan omfatte redusert urinvolum, blod i urinen, kvalme, generell uvelhet.

Informér legen din så fort som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:**Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):**

- Lavt nivå av fosfat i blodet.

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine og influensalignende symptomer som består av feber, utmattelse, svakhet, døsighet, frysninger og smerter i skjelett, ledd og/eller muskler. I de fleste tilfeller er det ikke behov for spesifikk behandling og symptomene går tilbake etter kort tid (et par timer eller dager).
- Mage/tarm-reaksjoner som f.eks. kvalme og oppkast samt tap av appetitt.
- Lavt nivå av røde blodceller (anemi).
- Konjunktivitt.

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- Overfølsomhetsreaksjoner
- Lavt blodtrykk
- Brystmerter
- Hudreaksjoner (rødhet og hevelse) på infusjonsstedet, utslett, kløe
- Høyt blodtrykk, kortpustethet, svimmelhet, angst, søvnforstyrrelser, smaksforstyrrelser, skjelving, prikking eller nummenhet i hender eller føtter, diaré, forstoppelse, magesmerter, munntørhet.
- Lavt antall hvite blodceller og blodplater

- Lavt nivå av magnesium og kalium i blodet. Legen din vil kontrollere dette og gjøre nødvendige tiltak
- Vektøkning.
- Økt svetting.
- Søvnighet
- Tåkesyn, rennende øyne, lysfølsomhet (øyne).
- Plutselig kuldefølelse med besvimelse, svakhet eller kollaps.
- Pustevanske med pipende pust eller hoste
- Elveblest (urtikaria)

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 til 10 av 1000 personer):

- Langsom puls
- Forvirring
- Uvanlig brudd i lårbenet kan forekomme i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter på langtids behandling for osteoporose. Kontakt legen din dersom du opplever smerter, svakhet eller ubehag i lår, hofte eller lyske, fordi dette kan være et tidlig tegn på et mulig brudd i lårbenet.
- Interstitial lungesykdom (inflammasjon i vevet rundt luftsekkene i lungene).
- Influensalignende symptomer inkludert leddgikt (artritt) og hevelse i leddene.
- Smertefull rødhet og/eller hevelse av øyet.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Besvimelse som følge av lavt blodtrykk.
- Kraftige smerter i ben, ledd og/eller muskler, som av og til reduserer funksjon og bevegelighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zoledronic Acid Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter fortynning bør det fortynnete legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, er oppbevaringstid under bruk og forhold før bruk brukerens ansvar. Den samlede tiden mellom fortynning, oppbevaring i kjøleskap ved 2°C – 8°C og avsluttet administrering må ikke overstige 24 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfarging eller partikler i oppløsningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann (eller sammen med husholdningsavfall). Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zoledronic Acid Teva

- Virkestoffet er zoledronsyre. Et hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre (monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er: mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zoledronic Acid Teva ser ut og innholdet i pakningen

Zoledronic Acid Teva leveres som konsentrat til infusjon, oppløsning. Hvert hetteglass av plast eller klart glass inneholder 5 ml av et klart, fargeløst konsentrat.

Zoledronic Acid Teva leveres i pakninger som inneholder 1, 4 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

Pharmachemie B.V.
Schwensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Kroatia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvordan tilberede og administrere Zoledronic Acid Teva

- For å tilberede en infusjonsoppløsning som inneholder 4 mg zoledronsyre, skal Zoledronic Acid Teva konsentrat (5 ml) videre fortynnes med 100 ml infusjonsoppløsning fri for kalsium eller andre toverdige kationer. Hvis det trengs en lavere dose, trekk først opp det passende volumet som angitt nedenfor og fortynn det deretter med 100 ml infusjonsoppløsning. For å unngå mulig uforlikelighet må infusjonsoppløsningen som brukes til fortynning enten være natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller 5 % w/v glukoseoppløsning.

Bland ikke Zoledronic Acid Teva konsentrat med oppløsninger som inneholder kalsium eller andre toverdige kationer, som for eksempel Ringers laktatoppløsning.

Instruksjoner for tilberedning av reduserte doser med Zoledronic Acid Teva:

Trekk opp det passende volumet av flytende konsentrat som følger:

- 4,4 ml til 3,5 mg dose
- 4,1 ml til 3,3 mg dose
- 3,8 ml til 3,0 mg dose
- Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning fri for partikler og misfarging skal brukes. Aseptiske teknikker må følges ved tilberedning av infusjonen.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortynnete infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Se nedenfor for informasjon om maksimal oppbevaringstid.
- Oppløsningen som inneholder zoledronsyre gis som en enkelt 15-minutters intravenøs infusjon i et separat infusjonssett. Pasientenes hydreringsstatus må vurderes før og etter administrering av Zoledronic Acid Teva for å forsikre seg om at de er tilstrekkelig hydrerte.
- Studier med flere typer infusjonssett laget av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen viste ingen uforlikelighet med zoledronsyre.
- Siden ingen data er tilgjengelige angående uforlikelighet mellom zoledronsyre og andre intravenøst administrerte substanser, må zoledronsyre ikke blandes med andre legemidler/substanser og må alltid gis i et separat infusjonssett.

Oppbevaring av Zoledronic Acid Teva

Uåpnet hetteglass:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Zoledronic Acid Teva etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter EXP.

Fortynnet oppløsning:

- Den nylig tilberedte infusjonsoppløsningen med Zoledronic Acid Teva bør brukes umiddelbart. Hvis oppløsningen ikke brukes straks, er oppbevaring før bruk brukerens ansvar, og den bør oppbevares i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.
- Den samlede tiden mellom fortynning, oppbevaring i kjøleskap og avsluttet administrering må ikke overstige 24 timer.