

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske, oppløsning i flaske.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver flaske med 100 ml oppløsning inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose

- hos postmenopausale kvinner
- hos voksne menn

med økt risiko for fraktur, inkludert de som nylig har hatt en lavtraume hoftefraktur.

Behandling av osteoporose relatert til langvarig systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinner
- hos voksne menn

med økt risiko for fraktur.

Behandling av Pagets bensykdrom hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasientene må være godt hydrerte før bruk av Zoledronic acid Teva Pharma. Dette er spesielt viktig for eldre (≥ 65 år) og for pasienter som får diuretikabehandling.

Det anbefales tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D i forbindelse med bruk av Zoledronic acid Teva Pharma.

Osteoporose

Anbefalt dose ved behandling av postmenopausal osteoporose, osteoporose hos menn og ved behandling av osteoporose relatert til langvarig systemisk glukokortikoidbehandling er én enkelt intravenøs infusjon med 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma gitt én gang i året.

Optimal varighet av bisfosfonatbehandling for osteoporose er ikke fastsatt. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig på individuell pasientbasis, basert på fordeler og mulig risiko ved Zoledronic acid Teva Pharma, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi zoledronsyreinfusjonen minst to uker etter hofteoperasjonen (se pkt. 5.1). Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi en startdose på 50 000 til 125 000 IE med vitamin D oralt eller intramuskulært i forkant av den første zoledronsyreinfusjonen.

Pagets bensykdrom

Ved behandling av Pagets sykdom bør Zoledronic acid Teva Pharma bare foreskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets bensykdrom. Anbefalt dose er én enkelt intravenøs infusjon med 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma. Hos pasienter med Pagets sykdom anbefales det i tillegg sterkt å sikre tilstrekkelig tilskudd av kalsium tilsvarende minst 500 mg elementært kalsium to ganger daglig i minst 10 dager etter administrering av Zoledronic acid Teva Pharma (se pkt. 4.4).

Rebehandling av Pagets bensykdrom: Etter initial behandling av Pagets bensykdrom med zoledronsyre, er det observert en utvidet remisjonsperiode hos pasienter som responderer. Rebehandling består av ytterligere intravenøs infusjon av 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma, etter et intervall på ett år eller lengre fra initial behandling hos pasienter som har fått tilbakefall. Det er begrensede data tilgjengelig på rebehandling av Pagets bensykdrom (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance \geq 35 ml/min

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre (\geq 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig fordi biotilgjengelighet, distribusjon og eliminasjon er den samme hos eldre og yngre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av zoledronsyre hos barn og unge under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk

Zoledronic acid Teva Pharma gis via et infusjonssett med ventil og gis langsomt med konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter. For informasjon om infusjon av Zoledronic acid Teva Pharma, se pkt. 6.6.

Pasienter som behandles med Zoledronic acid Teva Pharma skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene, listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med hypokalsemi (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Bruk av Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 35 ml/min) på grunn av økt risiko for nyresvikt i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon er observert etter bruk av zoledronsyre (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på forhånd eller andre risikofaktorer inkludert høy alder, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling (se pkt. 4.5), eller dehydrering som forekommer etter administrering av zoledronsyre. Nedsatt nyrefunksjon er sett hos pasienter etter en enkelt administrering. Nyresvikt som krever dialyse eller med et fatalt utfall, har forekommet i sjeldne tilfeller hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon eller med noen av de andre risikofaktorene beskrevet ovenfor.

Følgende forsiktighetsregler bør tas med i vurderingen for å minimalisere risikoen for nyrebivirkninger:

- Kreatininclearance bør regnes ut, basert på faktisk kroppsvekt ved hjelp av Cockcroft-Gault formelen, før hver dose Zoledronic acid Teva Pharma
- Forbigående økning i serumkreatinin kan være større hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon.
- Overvåking av serumkreatinin bør vurderes hos risikopasienter.
- Zoledronic acid Teva Pharma bør brukes med forsiktighet når det brukes samtidig med andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen (se pkt. 4.5).
- Pasienter, spesielt eldre pasienter og de som får diuretikabehandling, bør være godt hydrerte før administrering av Zoledronic acid Teva Pharma.
- En enkelt dose Zoledronic acid Teva Pharma bør ikke overstige 5 mg og varighet av infusjonen bør være minst 15 minutter (se pkt. 4.2).

Hypokalsemi

Hypokalsemi som eksisterer på forhånd må behandles med tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D før oppstart av behandling med Zoledronic acid Teva Pharma (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser i mineralmetabolismen må også behandles effektivt (for eksempel redusert paratyroideareserve, intestinal malabsorpsjon av kalsium). Leger bør vurdere klinisk overvåking av disse pasientene.

Økt omsetning av benvev er karakteristisk for Pagets bensykdom. På grunn av den raskt innsettende effekten av zoledronsyre på omsetning av benvev kan det utvikles forbigående hypokalsemi, noen ganger symptomatisk, og den er vanligvis maksimal i løpet av de 10 første dagene etter infusjon av Zoledronic acid Teva Pharma (se pkt. 4.8).

Det anbefales tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D i forbindelse med bruk av Zoledronic acid Teva Pharma. Hos pasienter med Pagets sykdom anbefales det i tillegg sterkt å sikre tilstrekkelig tilskudd av kalsium tilsvarende minst 500 mg elementært kalsium to ganger daglig i minst 10 dager etter administrering av Zoledronic acid Teva Pharma (se pkt. 4.2).

Pasienter bør informeres om symptomer på hypokalsemi og få tilstrekkelig klinisk oppfølging i løpet av risikoperioden. Måling av serumkalsium anbefales før infusjon av Zoledronic acid Teva Pharma hos pasienter med Pagets sykdom.

Tilfeller av alvorlige skjelett-, ledd- og/eller muskel-smerter som i enkelte tilfeller har medført funksjonsnedsettelse er rapportert i enkelte tilfeller hos pasienter som bruker bisfosfonater, inkludert zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven (ONJ)

Osteonekrose i kjeven har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som fikk Zoledronic acid

Teva Pharma for osteoporose (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes. Før behandlingen med Zoledronic acid Teva Pharma startes, anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overveies når man skal vurdere en pasients risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose ved behandling av benresorpsjon.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling mot hode og nakke.
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassede tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling, f.eks. tanntrekking.

Ved behandling med zoledronsyre 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, sår som ikke gror eller væsker. Invasiv tannbehandling bør utføres med forsiktighet under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling.

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 i ytre øregang

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.

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 det suprakondylære flaten. Disse frakturene oppstår etter minimalt traume eller uten traume og noen pasienter opplever smerter i lår eller lyske, 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 femurskaff. Det er også rapportert om dårlig tilheling av disse frakturene. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med antatt atypisk femurfraktur bør vurderes ved evaluering av pasienten, basert på en individuell vurdering av nytte/risiko.

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

Generelt

Forekomst av symptomer som oppstår i løpet av de tre første dagene etter administrering av Zoledronic acid Teva Pharma kan reduseres ved å gi paracetamol eller ibuprofen kort tid etter administrering av Zoledronic acid Teva Pharma.

Andre produkter som inneholder virkestoffet zoledronsyre, finnes tilgjengelig for onkologiske indikasjoner. Pasienter som behandles med Zoledronic acid Teva Pharma bør ikke behandles med slike preparater eller noe annet bisfosfonat samtidig fordi de kombinerte effektene av disse virkestoffene er ukjente.

Hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler er utført. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk og påvirker ikke humane cytokrom P 450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2). Zoledronsyre er ikke i sterkt grad bundet til plasmaproteiner (ca. 43 - 55 % bundet) og interaksjoner som skyldes fortregning av legemidler med sterk grad av proteinbinding er derfor ikke sannsynlig.

Zoledronsyre elimineres ved renal ekskresjon. Forsiktighet må utvises når Zoledronic acid Teva Pharma gis sammen med legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen i vesentlig grad (for eksempel aminoglykosider eller diuretika som kan forårsake dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan den systemiske eksponeringen øke for legemidler som brukes samtidig og som primært utskilles via nyrene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Zoledronic acid Teva Pharma er ikke anbefalt hos fertile kvinner.

Graviditet

Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier med zoledronsyre har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ikke kjent.

Amming

Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Zoledronsyre ble evaluert hos rotter for mulige bivirkninger på fertilitet hos foreldre- og F1-generasjonen. Dette resulterte i forsterkede farmakologiske effekter som ble vurdert å være relatert til forbindelsens hemming av kalsiummobilisering i skjelett, som førte til hypokalsemi rundt fødsel, 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 menneske.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger, som for eksempel svimmelhet, kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Total prosentandel av pasienter som fikk bivirkninger var 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon. Forekomst av individuelle bivirkninger etter den første infusjonen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensalignende sykdom (6,7 %), artralgi (4,8 %) og hodepine (5,1 %). Forekomsten av disse reaksjonene ble betydelig redusert ved påfølgende årlige doser med zoledronsyre. De fleste av disse reaksjonene forekommer innen de første tre dagene etter administrering av zoledronsyre. De fleste av disse reaksjonene var milde til moderate og gikk tilbake innen tre dager etter at de oppsto. I en mindre studie var prosentandelen av pasienter som fikk bivirkninger lavere (19,5 %, 10,4 % og 10,7 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon), hvor det ble brukt profylakse mot bivirkninger.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger i Tabell 1 er oppført i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategorier.

Frekvenskategorier er definert 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 utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Influensa, nasofaryngitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Anemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Ikke kjent**</i>	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert sjeldne tilfeller av bronkokonstriksjon, urtikaria og angioødem, og svært sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Hypokalsemi*
	<i>Mindre vanlige</i>	Nedsatt appetitt
<i>Psykiatriske lidelser</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Søvnløshet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Hodepine, svimmelhet
	<i>Mindre vanlige</i>	Letargi, parestesier, søvnighet, tremor, synkope, smaksforstyrrelse
<i>Øyesykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Okulær hyperemi
	<i>Mindre vanlige</i>	Konjunktivitt, øyesmerte
	<i>Sjeldne</i>	Uveitt, episkleritt, iritt
	<i>Ikke kjent**</i>	Skleritt og paroftalmitt
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Svimmelhet
<i>Hjertesykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Atrieflimmer
	<i>Mindre vanlige</i>	Palpitasjoner
<i>Karsykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Hypertensjon, rødme
	<i>Ikke kjent**</i>	Hypotensjon (noen av pasientene hadde underliggende risikofaktorer)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Mindre vanlige</i>	Hoste, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Kvalme, oppkast, diaré Dyspepsi, smerter i øvre abdomen, abdominale smerter, gastroøsofagal reflukssykdom, forstoppelse, munntørrehet, øsofagitt, tannverk, gastritt [#]
Hud- og underhudssykdommer	<i>Mindre vanlige</i>	Utslett, hyperhidrose, kløe, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i> <i>Sjeldne</i> <i>Svært sjeldne:</i> <i>Ikke kjent**</i>	Myalgi, artralgi, skjelettsmerter, ryggsmarter, smerter i ekstremiteter Nakkesmerter, stivhet i muskler/skjelett, hevelse i ledd, muskelspaser, skuldersmerter, muskel-/skjelett-smerter i brystet, muskel-/skjelettsmerter, leddstivhet, artritt, muskelsvakhet Atypisk subtrokantære og diafyseale femurfrakturer [†] (klasse-bivirkning av bisfosfonater) Osteonekrose i ytre øregang [†] (klasseeffekt for bisfosfonater) Osteonekrose i kjeven (se pkt. 4.4 og 4.8 klasseeffekter)
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige</i> <i>Ikke kjent**</i>	Økt kreatinin i blodet, pollakiuri, proteinuri Redusert nyrefunksjon. Sjeldne tilfeller av nyresvikt med behov for dialyse og sjeldne tilfeller med fatalt forløp er rapportert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon før behandling eller andre risikofaktorer som for eksempel høy alder, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering i perioden etter infusjon (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i> <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i> <i>Ikke kjent**</i>	Feber Influensalignende sykdom, frysninger, tretthet, asteni, smerter, sykdomsfølelse, reaksjon på infusjonsstedet Perifert ødem, tørste, akutfase-reaksjon, ikke kardial brystsmerte Dehydrering sekundært til symptomer etter dosering, som for eksempel feber, oppkast og diaré
Undersøkelser	<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Økt C-reaktivt protein Redusert nivå av kalsium i blodet

[#] Observert hos pasienter som bruker glukokortikosteroider samtidig.

* Vanlige bare ved Pagets sykdom.

** Basert på rapporter etter markedsføring. Frekvens kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data.

[†] Identifisert ved klinisk bruk etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Atrieflimmer

I HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (se pkt 5.1) var total forekomst av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis zoledronsyre og placebo. Det var økt forekomst av alvorlig atrieflimmer hos pasienter som fikk zoledronsyre (1,3 %) (51 av 3862), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,6 %) (22 av 3852). Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer er ukjent. I osteoporosestudiene (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) var samlet forekomst av atrieflimmer sammenlignbar for zoledronsyre (2,6 %) og placebo (2,1 %). Samlet forekomst av alvorlig atrieflimmer var 1,3 % for zoledronsyre og 0,8 % for placebo.

Klasseeffekter:

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har vært forbundet med nedsatt nyrefunksjon manifestert som forverring av nyrefunksjon (det vil si økt serumkreatinin) og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt. Nedsatt nyrefunksjon er observert etter bruk av zoledronsyre, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på forhånd eller andre risikofaktorer (for eksempel høy alder, kreft pasienter som får kjemoterapi, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling eller alvorlig dehydrering), hvorav de fleste fikk en 4 mg dose hver 3. - 4. uke, men det er også observert hos pasienter etter en enkelt administrering.

I kliniske studier av osteoporose var endring i kreatininclearance (målt årlig før dosering) og insidens av nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon sammenlignbare over tre år for behandlingsgrupper med både zoledronsyre og placebo. Det ble observert en forbigående økning i serumkreatinin innen 10 dager hos 1,8 % av zoledronsyre-behandlede pasienter mot 0,8 % av placebo-behandlede pasienter.

Hypokalsemi

I kliniske studier av osteoporose hadde ca. 0,2 % av pasientene merkbar nedgang i serum kalsiumnivåer (mindre enn 1,87 mmol/l) etter administrering av zoledronsyre. Det ble ikke observert noen symptomatiske tilfeller av hypokalsemi.

I studiene av Pagets bensykdom ble symptomatisk hypokalsemi observert hos ca. 1 % av pasientene, og den gikk tilbake hos alle.

Basert på laboratorie vurdering forekom forbigående asymptomatiske kalsiumnivåer under det normale referanseområdet (mindre enn 2,10 mmol/l) hos 2,3 % av zoledronsyre-behandlede pasienter i en stor klinisk studie sammenlignet med 21 % av zoledronsyre-behandlede pasienter i studiene av Pagets bensykdom. Frekvensen av hypokalsemi var mye lavere ved påfølgende infusjoner.

Alle pasienter fikk tilstrekkelig tilskudd med vitamin D og kalsium i studien av post-menopausal osteoporose, i studien av forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur og i studiene av Pagets bensykdom (se også pkt. 4.2). I studien på forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur ble ikke vitamin D-nivået undersøkt rutinemessig, men flesteparten av pasientene fikk en startdose vitamin D i forkant av administreringen av zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Lokale reaksjoner

I en stor klinisk studie ble lokale reaksjoner på administrasjonsstedet, som for eksempel rødhet, hevelse og/eller smerter, rapportert (0,7 %) etter administrering av zoledronsyre.

Osteonekrose i kjeven

Det er rapportert om tilfeller av osteonekrose i kjeven, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, inkl. zoledronsyre (se pkt. 4.4). I en stor klinisk studie med 7736 pasienter, ble osteonekrose i kjeven rapportert hos én pasient behandlet med zoledronsyre og én pasient behandlet med placebo. Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert

etter markedsføring av Zoledronic acid Teva Pharma.

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 er begrenset. Pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt bør overvåkes nøye. Ved overdosering som fører til klinisk signifikant hypokalsemi kan reversering oppnås ved tilførsel av oralt kalsium og/eller en intravenøs infusjon med kalsiumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben er basert på den høye affiniteten til mineralisert ben.

Det viktigste molekylære målet for zoledronsyre i osteoklasten er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den langvarige effekten av zoledronsyre skyldes den høye bindingsaffiniteten til det aktive stedet på farnesylpyrofosfat (FPP) syntase og dens sterke bindingsaffinitet til benmineral.

Behandling med zoledronsyre reduserte raskt hastigheten av benomsetning fra forhøyede postmenopausale nivåer, med nadir for resorpsjonmarkører observert etter 7 dager og for vekstmarkører etter 12 uker. Deretter stabiliserte benmarkørene seg innen det premenopausale området. Det var ingen progressiv reduksjon av markører for benomsetning ved gjentatt årlig dosering.

Klinisk effekt ved behandling av postmenopausal osteoporose (PTF)

Effekt og sikkerhet av zoledronsyre 5 mg, gitt én gang årlig i 3 påfølgende år, ble vist hos postmenopausale kvinner (7736 kvinner i alderen 65 - 89 år) med enten: bentetthet i lårhalsen (BMD) med en T-score $\leq -1,5$ og minst to milde eller ett moderat eksisterende vertebralt brudd, eller en lårhals BMD T-score $\leq -2,5$ med eller uten tegn på eksisterende vertebral(e) fraktur(er). 85 % av pasientene hadde ikke fått bisfosfonater tidligere. Kvinner som ble evaluert for insidens av vertebrale frakturer fikk ikke samtidig osteoporosebehandling, noe som var tillatt for kvinner som medvirket til evaluering av hoftebrudd og alle kliniske brudd. Samtidig osteoporosebehandling inkluderte: calcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsubstitusjonsbehandling og tibolon, men ekskluderte andre bisfosfonater. Alle kvinner fikk tilskudd med 1000 til 1500 mg elementært kalsium og 400 til 1200 IE vitamin D daglig.

Effekt på morfometriske vertebralfrakturer

Zoledronsyre reduserte signifikant forekomst av en eller flere nye vertebralfrakturer i løpet av tre år og også så tidlig som etter ett år (se Tabell 2).

Tabell 2 Sammenheng av effekt på vertebralfraktur etter 12, 24 og 36 måneder

Resultat	Zoledronsyre (%)	Placebo (%)	Absolutt reduksjon i frakturinsidens % (KI)	Relativ reduksjon i frakturinsidens % (KI)
Minst en ny vertebralfraktur (0–1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Minst en ny vertebralfraktur (0–2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Minst en ny vertebralfraktur (0–3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0.0001				

Zoledronbehandlede pasienter i alderen 75 år og eldre hadde en 60 % reduksjon i risiko for vertebralfrakturer sammenlignet med placebopasienter (p<0.0001).

Effekt på hoftefrakturer

Zoledronsyre viste en vedvarende effekt i 3 år som resulterte i en reduksjon av risiko for hoftefrakturer på 41 % (95 % KI, 17 % til 58 %). Forekomsten av hoftefraktur var 1,44 % hos pasienter behandlet med zoledronsyre, sammenlignet med 2,49 % hos pasienter som fikk placebo. Risikoreduksjonen var 51 % hos bisfosfonatnaive pasienter og 42 % hos pasienter som fikk tillatelse til å bruke osteoporosebehandling samtidig.

Effekt på alle kliniske frakturer

Alle kliniske frakturer ble verifisert på grunnlag av radiografiske og /eller kliniske tegn. Et sammendrag av resultatene er vist i Tabell 3

Tabell 3 Sammenligning av behandlinger med hensyn til insidens av viktigste kliniske frakturvariabler i løpet av 3 år

Resultat	Zoledronsyre (N=3875) frekvens (%)	Placebo (N=3861) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon av frakturinsidens % (KI)
Alle kliniske frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Ikke-vertebrale frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*p-verdi <0.001, **p-verdi <0.0001				
(1) Eksklusiv fingre, tær og ansiktsfrakturer				
(2) Inklusiv kliniske vertebralfrakturer i thorax og lumbalcolumna.				

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Zoledronsyre økte signifikant BMD i lumbalcolumna, hofte og distal radius ved alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder), sammenlignet med behandling med placebo. Behandling med zoledronsyre resulterte i 6,7 % økning i BMD i lumbalcolumna, 6, 0 % i total hofte 5,1 % i lårhalsen og 3,2 % i distal radius i løpet av 3 år sammenlignet med placebo.

Benhistologi

Biopsier av ben ble tatt fra hoftekammen 1 år etter den tredje årlige dosen hos 152 postmenopausale pasienter med osteoporose som ble behandlet med zoledronsyre (N=82) eller placebo (N=70). Histomorfometriske analyser viste en 63 % reduksjon i benomsetning. Hos pasienter behandlet med zoledronsyre ble det ikke funnet verken osteomalasi, benmargsfibrose eller spongios bendannelse. Merking med tetrasyklin var påvisbart i alle unntatt én av de 82 biopsiene som ble tatt fra pasienter som hadde fått zoledronsyre. Mikrocomputertomografi- (μCT) analyser viste økning i trabekulært

benvolum og konservering av trabekulær benarkitektur hos pasienter som ble behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo.

Markører for omsetning av ben

Benspesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), serum N-terminalt propeptid type I kollagen (P1NP) og serum beta-C-telopeptider (b-CTx) ble vurdert i undergrupper med 517 til 1246 pasienter i periodiske intervaller gjennom studien. Behandling med årlig dose på 5 mg zoledronsyre reduserte signifikant BSAP med 30 % i forhold til baseline ved 12 måneder og dette ble opprettholdt på 28 % under baseline ved 36 måneder. P1NP var signifikant redusert med 61 % under baseline ved 12 måneder og dette ble opprettholdt på 52 % under baseline ved 36 måneder. B-CTx var signifikant redusert med 61 % under baseline ved 12 måneder og ble opprettholdt på 55 % under baseline ved 36 måneder. I løpet av hele denne tidsperioden lå markører for omsetning av ben innenfor det premenopausale nivået ved slutten av hvert år. Gjentatt dosering førte ikke til ytterligere reduksjon av markører for omsetning av ben.

Effekt på høyde

I den treårige osteoporosestudien ble stående høyde målt årlig ved hjelp av et stadiometer. Zoledronsyregruppen viste ca. 2,5 cm mindre tap av høyde sammenlignet med placebo (95 % KI: 1.6 mm, 3.5 mm) [$p < 0.0001$].

Dager med nedsatt funksjonsevne

Zoledronsyre reduserte signifikant gjennomsnittlig antall dager med begrenset aktivitet og dager i sengen på grunn av rygg smerter med henholdsvis 17,9 dager og 11,3 dager sammenlignet med placebo og reduserte signifikant gjennomsnittlig antall dager med begrenset aktivitet og dager med sengeleie på grunn av frakturer med henholdsvis 2,9 dager og 0,5 dager sammenlignet med placebo (alle $< 0,01$).

Klinisk effekt ved behandling av osteoporose hos pasienter med økt risiko for frakturer etter en nylig hoftefraktur (RFT)

Forekomst av kliniske frakturer, inkludert vertebrale, ikke-vertebrale og hoftefrakturer ble undersøkt hos 2127 menn og kvinner i alderen 50-95 år (gjennomsnittsalder 74,5 år) som nylig (i løpet av de siste 90 dager) hadde hatt en lavtraume hoftefraktur. Pasientene ble observert over en behandlingsperiode på gjennomsnittlig 2 år. Ca. 42 % av pasientene hadde en BMD i lårhals med T-score under -2,5 og ca. 45 % av pasientene hadde en BMD i lårhals med T-score over -2,5. Zoledronsyre ble gitt én gang årlig, frem til at minimum 211 pasienter i studiepopulasjonen hadde fått påvist kliniske frakturer. Vitamin D-nivå ble ikke rutinemessig undersøkt, men flesteparten av pasientene fikk en startdose vitamin D (50 000-125 000 IE oralt eller intramuskulært) 2 uker før infusjonen. Samtlige deltagere fikk et daglig tilskudd av 1000 til 1500 mg elementært kalsium i tillegg til 800 til 1200 IE vitamin D. Nittifem prosent av pasientene fikk infusjonen to eller flere uker etter hofteoperasjonen, og median tidspunkt var omtrent seks uker etter hofteoperasjonen. Primær effektvariabel var forekomst av kliniske frakturer i løpet av studien.

Effekt på alle kliniske frakturer

Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler er vist i Tabell 4

Tabell 4 Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler ved ulik behandling

Utfall	Zoledronsyre (N=1065) frekvens (%)	Placebo (N=1,062) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Alle klinisk frakturer (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Ikke-vertebrale frakturer (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*p-verdi <0,05, **p-verdi <0,01

(1) Ekskl. fingre, tær og ansiktsfrakturer

(2) Inkl. kliniske vertebrale frakturer i thorax- og lumbalregionen

Studien var ikke designet for å undersøke signifikante forskjeller når det gjaldt hoftefrakturer, men den observerte trenden var en reduksjon i antall nye hoftefrakturer.

Dødelighet (uansett årsak) var på 10 % (101 pasienter) i zoledronsyregruppen sammenlignet med 13 % (141 pasienter) i placebo-gruppen. Dette tilsvarer 28 % risikoreduksjon i dødelighet (uansett årsak) ($p=0,01$).

Forekomsten av forsinket tilheling av hoftefraktur var sammenlignbar mellom zoledronsyre (34 [3,2 %]) og placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Zoledronsyrebehandlingen i HORIZON-RFT-studien økte signifikant BMD i hele hoften og lårhalsen ved alle tidspunkter sammenlignet med placebo. Behandling med zoledronsyre medførte en økning i BMD på 5,4 % i hele hoften og 4,3 % i lårhals over 24 måneder sammenlignet med placebo.

Klinisk effekt hos menn

I HORIZON-RTF studien ble 508 menn randomisert til studien og 185 pasienter fikk sin BMD vurdert etter 24 måneder. Ved 24 måneder ble en lignende signifikant økning på 3,6 % i BMD hofte total observert hos pasienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med effektene observert hos postmenopausale kvinner i HORIZON-RTF studien. Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en reduksjon av kliniske frakturer hos menn, insidens av kliniske frakturer var 7,5 % hos menn behandlet med zoledronsyre mot 8,7 % for placebo.

I en annen studie hos menn (studie CZOL446M2308) var én årlig infusjon med zoledronsyre ikke dårligere enn ukentlig alendronat med hensyn til prosentvis endring av BMD i lumbalcolumna etter 24 måneder, i forhold til baseline.

Klinisk effekt ved osteoporose assosiert med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling.

Effekt og sikkerhet av zoledronsyre ved behandling og forebygging av osteoporose assosiert med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, stratifisert, aktiv-kontroll multisenterstudie med 833 menn og kvinner i alderen 18 – 85 år (gjennomsnittsalder for menn 56, 4 år, for kvinner 53,5 år) behandlet med > 7,5 mg/dag oralt prednison (eller tilsvarende). Pasienter ble stratifisert med hensyn til varighet av glukokortikoidbruk før randomisering (≤ 3 måneder versus > 3 måneder). Varigheten av studien var ett år. Pasienter ble randomisert til enten enkeltinfusjon med zoledronsyre 5 mg eller til peroralt risedronat 5 mg daglig i ett år. Alle deltagerne fikk tilskudd med 1000 mg elementært kalsium pluss 400 til 1000 IE vitamin D hver dag. Effekt ble påvist hvis det kunne vises ikke dårligere enn risedronat sekvensielt med hensyn til prosentvis endring av BMD i lumbalcolumna ved 12 måneder, sammenlignet med baseline for undergruppene som fikk henholdsvis behandling og forebygging. De fleste pasientene fortsatte behandling med glukokortikoider i det ene året studien varte.

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Økningen i BMD i lumbalcolumna og lårhalsen ved 12 måneder var signifikant større i den zoledronsyrebehandlede gruppen sammenlignet med risedronat (alle $p < 0,03$) I subgruppen med pasienter som fikk glukokortikoider i mer enn 3 måneder før randomisering økte zoledronsyre BMD i lumbalcolumna med 4,06 % versus 2,71 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,36 %, $p < 0,001$). I subgruppen med pasienter som hadde fått glukokortikoider i 3 måneder eller mindre før randomisering, økte zoledronsyre BMD i lumbalcolumna med 2,60 % versus 0,64 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,96 %, $p < 0,001$). Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en

reduksjon i kliniske frakturer sammenlignet med risedronat. Insidens av frakturer var 8 for zoledronsyrebehandlede pasienter versus 7 for risedronatbehandlede pasienter ($p=0,8055$).

Klinisk effekt ved behandling av Pagets bensykdom

Zoledronsyre ble undersøkt hos menn og kvinner over 30 år med primært mild til moderat Pagets bensykdom (median nivå av serum alkalisk fosfatase ved tidspunkt for studiestart var 2,6 – 3,0 ganger øvre grenseverdi for normalt aldersspesifikt referanseområde) og bekreftet med radiografisk dokumentasjon.

Effekten av én infusjon med 5 mg zoledronsyre versus daglige doser med 30 mg risedronat i 2 måneder ble vist i to sammenlignende studier med 6 måneders varighet. Etter 6 måneder viste zoledronsyre en 96 % (169/176) og 89 % (156/176) respons og normaliseringsrate for serum alkalisk fosfatase (SAP), sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat (alle $p<0,001$).

I de samlede resultatene ble det observert at zoledronsyre og risedronat ga lik reduksjon av smerteintensitet og grad av smertepåvirkning i løpet av 6 måneder, sammenlignet med baseline.

Pasienter som ble klassifisert som respondere på slutten av den 6 måneder lange hovedstudien var egnet til å delta i en utvidet oppfølgingsperiode. I alt 153 pasienter som ble behandlet med zoledronsyre og 115 pasienter som ble behandlet med risedronat, ble inkludert i den forlengede observasjonsstudien. Etter en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 3,8 år etter dosering var andelen pasienter som avsluttet den utvidede observasjonsperioden fordi de trengte rebehandling (klinisk avgjørelse) høyere for risedronat (48 pasienter, eller 41,7 %) sammenlignet med zoledronsyre (11 pasienter, eller 7,2 %). Gjennomsnittlig tid før avsluttet utvidet observasjonsperiode pga. behov for rebehandling av Pagets etter den initiale dosen var lengre for zoledronsyre (7,7 år) enn for risedronat (5,1 år).

Seks pasienter som oppnådde terapeutisk respons etter 6 måneders behandling med zoledronsyre fikk senere tilbakefall av sykdommen i løpet av den utvidede oppfølgingsperioden. Disse pasientene ble rebehandlet med zoledronsyre etter en gjennomsnittlig periode på 6,5 år fra initial behandling til rebehandling. Fem av de 6 pasientene hadde SAP innenfor normalområdet ved måned 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologi ble evaluert hos 7 pasienter med Pagets sykdom 6 måneder etter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultater fra benbiopsi viste ben med normal kvalitet uten tegn til nedsatt remodellering av ben og ingen tegn til mineraliseringsskader. Disse resultatene var i samsvar med biokjemiske markørers bevis på normalisering av benomsetning.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater av studier med referanseproduktet som inneholder zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Pagets bensykdom, osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for fraktur, osteoporose hos menn med økt risiko for fraktur og forebygging av kliniske frakturer etter en hoftefraktur hos menn og kvinner (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Distribusjon

Etter oppstart av infusjonen med zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av virkestoffet 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.

Eliminasjon

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres i en trefasisk prosess: rask bifasisk eliminering fra systemisk sirkulasjon, 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 virkestoff i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. De tidlige fordelingsfasene (α og β , med $t_{1/2}$ -verdiene ovenfor) indikerer antakelig raskt opptak i ben og utskillelse via nyrene.

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. Dette opptaket i ben er felles for alle bisfosfonater og er antakelig en konsekvens av den strukturelle likheten med pyrofosfat. Som for andre bisfosfonater er retensjonstiden for zoledronsyre i ben svært lang. 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. Inter- og intra-individuell variasjon av plasma clearance av zoledronsyre ble vist å være henholdsvis 36 % og 34 %. Økning av infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % reduksjon i zoledronsyre-konsentrasjonen ved slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under plasmakonsentrasjonskurven versus tid.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført med zoledronsyre. Fordi zoledronsyre ikke metaboliseres hos mennesker og substansen har vist seg å ha liten eller ingen kapasitet som en direkte-virkende og/eller irreversibel metabolsk avhengig hemmer av P450-enzymet, er det lite sannsynlig at zoledronsyre reduserer metabolsk clearance av substanser som metaboliseres via P450-enzymet. Zoledronsyre er ikke sterkt bundet til plasmaproteiner (ca. 43-55 % bundet) og bindingen er uavhengig av konsentrasjon. Interaksjoner som skyldes fortrengning av sterkt proteinbundne legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Spesielle populasjoner (se pkt. 4.2)

Nedsatt nyrefunksjon

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatininclearance, renal clearance representerte 75 ± 33 % av kreatinin clearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/min (spredning fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 pasientene som ble studert. Det ble observert små økninger i $AUC_{(0-24 \text{ hr})}$, på ca. 30 % til 40 % ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med en pasient med normal nyrefunksjon, og mangel på akkumulering av legemiddel ved multiple doser uavhengig av nyrefunksjon, tyder på at dosejustering av zoledronsyre ikke er nødvendig ved mild ($Cl_{cr} = 50 - 80$ ml/min) og moderat nedsatt nyrefunksjon, ned til en kreatinin clearance på 35 ml/min. Bruk av Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert hos pasienter med alvorlige nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 35 ml/min) på grunn av en økt risiko for nyresvikt i denne populasjonen.

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 rotte. I studier med enkeltdose infusjon hos hund ble 1,0 mg/kg (6 ganger anbefalt terapeutisk eksponering hos mennesker, basert på AUC), administrert i løpet av 15 minutter, godt tolerert og uten renal påvirkning.

Subkronisk og kronisk toksisitet

I intravenøse infusjonsstudier ble renal tolerabilitet av zoledronsyre hos rotte fastsatt når det ble gitt 0,6 mg/kg som en 15-minutters infusjon med 3 dagers intervall, seks ganger totalt (for en kumulativ dose som tilsvarer AUC-nivåer omkring 6 ganger human terapeutisk eksponering), mens fem 15-

minutters infusjoner på 0,25 mg/ml administrert med 2-3 ukers intervaller (en kumulativ dose som tilsvarer 7 ganger human terapeutisk eksponering) ble godt tolerert hos hunder. I intravenøse bolusstudier ble godt tolererte doser redusert ved økende varighet av studien: 0,2 og 0,02 mg/kg daglig ble godt tolerert i 4 uker hos henholdsvis rotte og hund, men bare 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hos henholdsvis rotte og hund når det ble gitt i 52 uker.

Gjentatt administrering over lengre tid, med kumulative eksponeringer som i tilstrekkelig grad var høyere enn maksimal tilsiktet human eksponering, ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus og lever, og på stedet for intravenøs administrering. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent. De vanligste funnene i studier med gjentatt dosering var av økt primær spongiosa i metafysene i de lange bena i voksende dyr ved nesten alle doser, et funn som reflekterer forbindelsens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Reproduksjonstoksisitet

Teratologiske studier ble utført hos to arter, som subkutan administrasjon hos begge. Teratogenitet ble observert hos rotte ved doser på $\geq 0,2$ mg/kg i form av ytre og viscerale misdannelser, samt misdannelser i skjelettet. Dystoki ble observert ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt) som ble undersøkt hos rotte. Ingen teratogene eller embryo/foster-effekter ble observert hos kanin, selv om maternal toksisitet var betydelig ved 0,1 mg/kg på grunn av reduserte nivåer av serumkalsium.

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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke komme i kontakt med noen oppløsninger som inneholder kalsium. Det må ikke blandes med eller gis intravenøst med noe annet legemiddel.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter åpning: Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved 2 til 8 °C og 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid før bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter første gangs åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Plastflaske av sykklisk olefinpolymer (COP) utstyrt med en klorbutyl/butyl-gummipropp og aluminiumkapsel dekket med fiolett flipplokk av plast.

Hver flaske inneholder 100 ml oppløsning.

Zoledronic acid Teva Pharma finnes i pakning med 1 flaske og flerpakninger bestående av 5 (5 x 1) eller 10 (10 x 1) flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Bare klar oppløsning fri for partikler og misfarging må benyttes.

Oppløsning som oppbevares i kjøleskap, må tempereres til romtemperatur før administrering. Aseptiske teknikker må benyttes ved istandgjøring av infusjonen.

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/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. august 2012

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske, oppløsning i pose.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver pose inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose

- hos postmenopausale kvinner
- hos voksne menn

med økt risiko for fraktur, inkludert de som nylig har hatt en lavtraume hoftefraktur.

Behandling av osteoporose relatert til langvarig systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinner
- hos voksne menn

med økt risiko for fraktur.

Behandling av Pagets bensykdrom hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasientene må være godt hydrerte før bruk av Zoledronic acid Teva Pharma. Dette er spesielt viktig for eldre (≥ 65 år) og for pasienter som får diuretikabehandling.

Det anbefales tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D i forbindelse med bruk av Zoledronic acid Teva Pharma.

Osteoporose

Anbefalt dose ved behandling av postmenopausal osteoporose, osteoporose hos menn og ved behandling av osteoporose relatert til langvarig systemisk glukokortikoidbehandling er én enkelt intravenøs infusjon med 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma gitt én gang i året.

Optimal varighet av bisfosfonatbehandling for osteoporose er ikke fastsatt. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig på individuell pasientbasis, basert på fordeler og mulig risiko ved Zoledronic acid Teva Pharma, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi zoledronsyreinfusjonen minst to uker etter hofteoperasjonen (se pkt. 5.1). Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi en startdose på 50 000 til 125 000 IE med vitamin D oralt eller intramuskulært i forkant av den første zoledronsyreinfusjonen.

Pagets bensykdrom

Ved behandling av Pagets sykdom bør Zoledronic acid Teva Pharma bare foreskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets bensykdrom. Anbefalt dose er én enkelt intravenøs infusjon med 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma. Hos pasienter med Pagets sykdom anbefales det i tillegg sterkt å sikre tilstrekkelig tilskudd av kalsium tilsvarende minst 500 mg elementært kalsium to ganger daglig i minst 10 dager etter administrering av Zoledronic acid Teva Pharma (se pkt. 4.4).

Rebehandling av Pagets bensykdrom: Etter initial behandling av Pagets bensykdrom med zoledronsyre, er det observert en utvidet remisjonsperiode hos pasienter som responderer. Rebehandling består av ytterligere intravenøs infusjon av 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma, etter et intervall på ett år eller lengre fra initial behandling hos pasienter som har fått tilbakefall. Det er begrensende data tilgjengelig på rebehandling av Pagets bensykdrom (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance \geq 35 ml/min.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre (\geq 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig fordi biotilgjengelighet, distribusjon og eliminasjon er den samme hos eldre og yngre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av zoledronsyre hos barn og unge under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk

Zoledronic acid Teva Pharma gis via et infusjonssett med ventil og gis langsomt med konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter. For informasjon om infusjon av Zoledronic acid Teva Pharma, se pkt. 6.6.

Pasienter som behandles med Zoledronic acid Teva Pharma skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene, listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med hypokalsemi (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Bruk av Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 35 ml/min) på grunn av økt risiko for nyresvikt i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon er observert etter bruk av zoledronsyre (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på forhånd eller andre risikofaktorer inkludert høy alder, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling (se pkt. 4.5), eller dehydrering som forekommer etter administrering av zoledronsyre. Nedsatt nyrefunksjon er sett hos pasienter etter en enkelt administrering. Nyresvikt som krever dialyse eller med et fatalt utfall har forekommet i sjeldne tilfeller hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon eller med noen av de andre risikofaktorene beskrevet ovenfor.

Følgende forsiktighetsregler bør tas med i vurderingen for å minimalisere risikoen for nyrebivirkninger:

- Kreatininclearance bør regnes ut, basert på faktisk kroppsvekt ved hjelp av Cockcroft-Gault formelen, før hver dose Zoledronic acid Teva Pharma.
- Forbigående økning i serumkreatinin kan være større hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon.
- Overvåking av serumkreatinin bør vurderes hos risikopasienter.
- Zoledronic acid Teva Pharma bør brukes med forsiktighet når det brukes samtidig med andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen (se pkt. 4.5).
- Pasienter, spesielt eldre pasienter og de som får diuretikabehandling, bør være godt hydrerte før administrering av Zoledronic acid Teva Pharma.
- En enkelt dose Zoledronic acid Teva Pharma bør ikke overstige 5 mg og varighet av infusjonen bør være minst 15 minutter (se pkt. 4.2).

Hypokalsemi

Hypokalsemi som eksisterer på forhånd må behandles med tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D før oppstart av behandling med Zoledronic acid Teva Pharma (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser i mineralmetabolismen må også behandles effektivt (for eksempel redusert paratyroideareserve, intestinal malabsorpsjon av kalsium). Leger bør vurdere klinisk overvåking av disse pasientene.

Økt omsetning av benvev er karakteristisk for Pagets bensykdom. På grunn av den raskt innsettende effekten av zoledronsyre på omsetning av benvev kan det utvikles forbigående hypokalsemi, noen ganger symptomatisk, og den er vanligvis maksimal i løpet av de 10 første dagene etter infusjon av Zoledronic acid Teva Pharma (se pkt. 4.8).

Det anbefales tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D i forbindelse med bruk av Zoledronic acid Teva Pharma. Hos pasienter med Pagets sykdom anbefales det i tillegg sterkt å sikre tilstrekkelig tilskudd av kalsium tilsvarende minst 500 mg elementært kalsium to ganger daglig i minst 10 dager etter administrering av Zoledronic acid Teva Pharma (se pkt. 4.2). Pasienter bør informeres om symptomer på hypokalsemi og få tilstrekkelig klinisk oppfølging i løpet av risikoperioden. Måling av serumkalsium anbefales før infusjon av Zoledronic acid Teva Pharma hos pasienter med Pagets sykdom.

Tilfeller av alvorlige skjelett-, ledd- og/eller muskel-smerter som i enkelte tilfeller har medført funksjonsnedsettelse, er rapportert i enkelte tilfeller hos pasienter som bruker bisfosfonater, inkludert zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven (ONJ)

Osteonekrose i kjeven har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som fikk Zoledronic acid

Teva Pharma for osteoporose (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes. Før behandlingen med Zoledronic acid Teva Pharma startes, anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overveies når man skal vurdere en pasients risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose ved behandling av benresorpsjon.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling mot hode og nakke.
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassede tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling, f.eks. tanntrekking.

Ved behandling med zoledronsyre 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, sår som ikke gror eller væsker. Invasiv tannbehandling bør utføres med forsiktighet under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling.

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 i ytre øregang

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.

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 traume og noen pasienter opplever smerter i lår eller lyske, 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 femurskaff. 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, hofta eller lyske mens de behandles med bisfosfonater og alle pasienter som har slike symptomer bør vurderes med tanke på inkomplett femurfraktur.

Generelt

Forekomst av symptomer som oppstår i løpet av de tre første dagene etter administrering av Zoledronic acid Teva Pharma kan reduseres ved å gi paracetamol eller ibuprofen kort tid etter administrering av Zoledronic acid Teva Pharma.

Andre produkter som inneholder virkestoffet zoledronsyre, finnes tilgjengelig for onkologiske indikasjoner. Pasienter som behandles med Zoledronic acid Teva Pharma bør ikke behandles med slike preparater eller noe annet bisfosfonat samtidig fordi de kombinerte effektene av disse virkestoffene er ukjente.

Hjelpestoffer

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler er utført. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk og påvirker ikke humane cytokrom P 450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2). Zoledronsyre er ikke i sterkt grad bundet til plasmaproteiner (ca. 43 - 55 % bundet) og interaksjoner som skyldes fortregning av legemidler med sterk grad av proteinbinding er derfor ikke sannsynlig.

Zoledronsyre elimineres ved renal ekskresjon. Forsiktighet må utvises når Zoledronic acid Teva Pharma gis sammen med legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen i vesentlig grad (for eksempel aminoglykosider eller diuretika som kan forårsake dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan den systemiske eksponeringen øke for legemidler som brukes samtidig og som primært utskilles via nyrene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Zoledronic acid Teva Pharma er ikke anbefalt hos fertile kvinner.

Graviditet

Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det foreligger ikke tilstrekkelige data om bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier med zoledronsyre har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Amming

Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i morsmelk hos mennesker.

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 kalsiummobilisering i skjelett, 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, kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Total prosentandel av pasienter som fikk bivirkninger var 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon. Forekomst av individuelle bivirkninger etter den første infusjonen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensalignende sykdom (6,7 %), artralgi (4,8 %) og hodepine (5,1 %). Forekomsten av disse reaksjonene ble betydelig redusert ved påfølgende årlige doser med zoledronsyre. De fleste av disse reaksjonene forekommer innen de første tre dagene etter administrering av zoledronsyre. De fleste av disse reaksjonene var milde til moderate og gikk tilbake innen tre dager etter at de oppsto. I en mindre studie var prosentandelen av pasienter som fikk bivirkninger lavere (19,5 %, 10,4 % og 10,7 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon), hvor det ble brukt profylakse mot bivirkninger.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger i Tabell 1 er oppført i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategorier.

Frekvenskategorier er definert 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 utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter fallende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Influensa, nasofaryngitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Anemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Ikke kjent**</i>	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert sjeldne tilfeller av bronkokonstriksjon, urtikaria og angioødem, og svært sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Hypokalsemi*
	<i>Mindre vanlige</i>	Nedsatt appetitt
<i>Psykiatriske lidelser</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Søvnløshet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Hodepine, svimmelhet
	<i>Mindre vanlige</i>	Letargi, parestesier, søvnløshet, tremor, synkope, smaksforstyrrelse
<i>Øyesykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Okulær hyperemi
	<i>Mindre vanlige</i>	Konjunktivitt, øyesmerter
	<i>Sjeldne</i>	Uveitt, episkleritt, iritt
	<i>Ikke kjent**</i>	Skleritt og paroftalmitt
<i>Sykdommer i øre og labryrint</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Svimmelhet
<i>Hjertesykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Atrieflimmer
	<i>Mindre vanlige</i>	Palpitasjoner
<i>Karsykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Hypertensjon, rødme
	<i>Ikke kjent**</i>	Hypotensjon (noen av pasientene hadde underliggende risikofaktorer)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Mindre vanlige</i>	Hoste, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Kvalme, oppkast, diaré Dyspepsi, smerter i øvre abdomen, abdominale smerter, gastroøsofagal reflukssykdom, forstoppelse, munntørrehet, øsofagitt, tannverk, gastritt [#]
Hud- og underhudssykdommer	<i>Mindre vanlige</i>	Utslett, hyperhidrose, kløe, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i> <i>Sjeldne</i> <i>Svært sjeldne:</i> <i>Ikke kjent**</i>	Myalgi, artralgi, bensmerter, ryggsmarter, smerter i ekstremiteter Nakkesmerter, stivhet i muskler/skjelett, hevelse i ledd, muskelspaser, skuldersmerter, muskel-/skjelett-smerter i brystet, muskel-skjelett-smerter, leddstivhet, artritt, muskelsvakhet Atypisk subtrokantære og diafyseale femurfrakturer [†] (klasse-bivirkning av bisfosfonater) Osteonekrose i ytre øregang [†] (klasseeffekt for bisfosfonater). Osteonekrose i kjeven (se pkt. 4.4 og 4.8 klasseeffekter)
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige</i> <i>Ikke kjent**</i>	Økt kreatinin i blodet, pollakiuri, proteinuri Redusert nyrefunksjon. Sjeldne tilfeller av nyresvikt med behov for dialyse og sjeldne tilfeller med fatalt forløp er rapportert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon før behandling eller andre risikofaktorer som for eksempel høy alder, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering i perioden etter infusjon (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i> <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i> <i>Ikke kjent**</i>	Feber Influensalignende sykdom, frysninger, fatigue, asteni, smerter, sykdomsfølelse, reaksjon på infusjonsstedet Perifert ødem, tørste, akutfase-reaksjon, ikke kardial brystsmerte Dehydrering sekundært til symptomer etter dosering, som for eksempel feber, oppkast og diaré
Undersøkelser	<i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Økt C-reaktivt protein Redusert nivå av kalsium i blodet

[#] Observert hos pasienter som bruker glukokortikosteroider samtidig.

* Vanlige bare ved Pagets sykdom.

** Basert på rapporter etter markedsføring. Frekvens kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data.

[†] Identifisert ved klinisk bruk etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Atrieflimmer

I HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (se pkt 5.1) var total forekomst av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis zoledronsyre og placebo. Det var økt forekomst av alvorlig atrieflimmer hos pasienter som fikk zoledronsyre (1,3 %) (51 av 3862), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,6 %) (22 av 3852). Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer er ukjent. I osteoporosestudiene (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) var samlet forekomst av atrieflimmer sammenlignbar for zoledronsyre (2,6 %) og placebo (2,1 %). Samlet forekomst av alvorlig atrieflimmer var 1,3 % for zoledronsyre og 0,8 % for placebo.

Klasseeffekter:

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har vært forbundet med nedsatt nyrefunksjon manifestert som forverring av nyrefunksjon (det vil si økt serumkreatinin) og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt. Nedsatt nyrefunksjon er observert etter bruk av zoledronsyre, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på forhånd eller andre risikofaktorer (for eksempel høy alder, kreft pasienter som får kjemoterapi, samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling eller alvorlig dehydrering), hvorav de fleste fikk en 4 mg dose hver 3. - 4. uke, men det er også observert hos pasienter etter en enkelt administrering.

I kliniske studier av osteoporose var endring i kreatininclearance (målt årlig før dosering) og insidens av nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon sammenlignbare over tre år for behandlingsgrupper med både zoledronsyre og placebo. Det ble observert en forbigående økning i serumkreatinin innen 10 dager hos 1,8 % av zoledronsyre-behandlede pasienter mot 0,8 % av placebo-behandlede pasienter.

Hypokalsemi

I kliniske studier av osteoporose hadde ca. 0,2 % av pasientene merkbar nedgang i serum kalsiumnivåer (mindre enn 1,87 mmol/l) etter administrering av zoledronsyre. Det ble ikke observert noen symptomatiske tilfeller av hypokalsemi.

I studiene av Pagets bensykdom ble symptomatisk hypokalsemi observert hos ca. 1 % av pasientene, og den gikk tilbake hos alle.

Basert på laboratorie vurdering forekom forbigående asymptomatiske kalsiumnivåer under det normale referanseområdet (mindre enn 2,10 mmol/l) hos 2,3 % av zoledronsyre-behandlede pasienter i en stor klinisk studie sammenlignet med 21 % av zoledronsyre-behandlede pasienter i studiene av Pagets bensykdom. Frekvensen av hypokalsemi var mye lavere ved påfølgende infusjoner.

Alle pasienter fikk tilstrekkelig tilskudd med vitamin D og kalsium i studien av post-menopausal osteoporose, i studien av forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur og i studiene av Pagets bensykdom (se også pkt. 4.2). I studien på forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur ble ikke vitamin D-nivået undersøkt rutinemessig, men flesteparten av pasientene fikk en startdose vitamin D i forkant av administreringen av zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Lokale reaksjoner

I en stor klinisk studie ble lokale reaksjoner på administrasjonsstedet, som for eksempel rødhet, hevelse og/eller smerter, rapportert (0,7 %) etter administrering av zoledronsyre.

Osteonekrose i kjeven

Det er rapportert om tilfeller av osteonekrose i kjeven, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, inkl. zoledronsyre (se pkt. 4.4). I en stor klinisk studie med 7736 pasienter, ble osteonekrose i kjeven rapportert hos én pasient behandlet med zoledronsyre og én pasient behandlet med placebo. Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert

etter markedsføring av Zoledronic acid Teva Pharma.

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 er begrenset. Pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt bør overvåkes nøye. Ved overdosering som fører til klinisk signifikant hypokalsemi kan reversering oppnås ved tilførsel av oralt kalsium og/eller en intravenøs infusjon med kalsiumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben er basert på den høye affiniteten til mineralisert ben.

Det viktigste molekylære målet for zoledronsyre i osteoklasten er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den langvarige effekten av zoledronsyre skyldes den høye bindingsaffiniteten til det aktive stedet på farnesylpyrofosfat(FPP) syntase og dens sterke bindingsaffinitet til benmineral.

Behandling med zoledronsyre reduserte raskt hastigheten av benomsetning fra forhøyede postmenopausale nivåer, med nadir for resorpsjonmarkører observert etter 7 dager og for vekstmarkører etter 12 uker. Deretter stabiliserte benmarkørene seg innen det premenopausale området. Det var ingen progressiv reduksjon av markører for benomsetning ved gjentatt årlig dosering.

Klinisk effekt ved behandling av postmenopausal osteoporose (PTF)

Effekt og sikkerhet av zoledronsyre 5 mg, gitt én gang årlig i 3 påfølgende år, ble vist hos postmenopausale kvinner (7736 kvinner i alderen 65 - 89 år) med enten: bentetthet i lårhalsen (BMD) med en T-score $\leq -1,5$ og minst to milde eller ett moderat eksisterende vertebralt brudd, eller en lårhals BMD T-score $\leq -2,5$ med eller uten tegn på eksisterende vertebral(e) fraktur(er). 85 % av pasientene hadde ikke fått bisfosfonater tidligere. Kvinner som ble evaluert for insidens av vertebrale frakturer fikk ikke samtidig osteoporosebehandling, noe som var tillatt for kvinner som medvirket til evaluering av hoftebrudd og alle kliniske brudd. Samtidig osteoporosebehandling inkluderte: calcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsubstitusjonsbehandling og tibolon, men ekskluderte andre bisfosfonater. Alle kvinner fikk tilskudd med 1000 til 1500 mg elementært kalsium og 400 til 1200 IE vitamin D daglig.

Effekt på morfometriske vertebralfrakturer

Zoledronsyre reduserte signifikant forekomst av en eller flere nye vertebralfrakturer i løpet av tre år og også så tidlig som etter ett år (se Tabell 2).

Tabell 2 Sammenheng av effekt på vertebralfraktur etter 12, 24 og 36 måneder

Resultat	Zoledronsyre (%)	Placebo (%)	Absolutt reduksjon i frakturinsidens % (KI)	Relativ reduksjon i frakturinsidens % (KI)
Minst en ny vertebralfraktur (0–1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Minst en ny vertebralfraktur (0–2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Minst en ny vertebralfraktur (0–3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0.0001				

Zoledronsyrebehandlede pasienter i alderen 75 år og eldre hadde en 60 % reduksjon i risiko for vertebralfrakturer sammenlignet med placebopasienter (p<0.0001).

Effekt på hoftefrakturer

Zoledronsyre viste en vedvarende effekt i 3 år som resulterte i en reduksjon av risiko for hoftefrakturer på 41 % (95 % KI, 17 % til 58 %). Forekomsten av hoftefraktur var 1,44 % hos pasienter behandlet med zoledronsyre, sammenlignet med 2,49 % hos pasienter som fikk placebo. Risikoreduksjonen var 51 % hos bisfosfonatnaive pasienter og 42 % hos pasienter som fikk tillatelse til å bruke osteoporosebehandling samtidig.

Effekt på alle kliniske frakturer

Alle kliniske frakturer ble verifisert på grunnlag av radiografiske og /eller kliniske tegn. Et sammendrag av resultatene er vist i Tabell 3

Tabell 3 Sammenligning av behandlinger med hensyn til insidens av viktigste kliniske frakturvariabler i løpet av 3 år

Resultat	Zoledronsyre (N=3875) frekvens (%)	Placebo (N=3861) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon av frakturinsidens % (KI)
Alle kliniske frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Ikke-vertebrale frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*p-verdi <0.001, **p-verdi <0.0001				
(1) Eksklusiv fingre, tær og ansiktsfrakturer				
(2) Inklusiv kliniske vertebralfrakturer i thorax og lumbalcolumna.				

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Zoledronsyre økte signifikant BMD i lumbalcolumna, hofte og distal radius ved alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder), sammenlignet med behandling med placebo. Behandling med zoledronsyre resulterte i 6,7 % økning i BMD i lumbalcolumna, 6, 0 % i total hofte 5,1 % i lårhalsen og 3,2 % i distal radius i løpet av 3 år sammenlignet med placebo.

Benhistologi

Biopsier av ben ble tatt fra hoftekammen 1 år etter den tredje årlige dosen hos 152 postmenopausale pasienter med osteoporose som ble behandlet med zoledronsyre (N=82) eller placebo (N=70). Histomorfometriske analyser viste en 63 % reduksjon i benomsetning. Hos pasienter behandlet med zoledronsyre ble det ikke funnet verken osteomalasi, benmargsfibrose eller spongios bendannelse. Merking med tetrasyklin var påvisbart i alle unntatt én av de 82 biopsiene som ble tatt fra pasienter som hadde fått zoledronsyre. Mikrocomputertomografi- (μCT) analyser viste økning i trabekulært

benvolum og konservering av trabekulær benarkitektur hos pasienter som ble behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo.

Markører for omsetning av ben

Benspesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), serum N-terminalt propeptid type I kollagen (P1NP) og serum beta-C-telopeptider (b-CTX) ble vurdert i undergrupper med 517 til 1246 pasienter i periodiske intervaller gjennom studien. Behandling med årlig dose på 5 mg zoledronsyre reduserte signifikant BSAP med 30 % i forhold til baseline ved 12 måneder og dette ble opprettholdt på 28 % under baseline ved 36 måneder. P1NP var signifikant redusert med 61 % under baseline ved 12 måneder og dette ble opprettholdt på 52 % under baseline ved 36 måneder. B-CTX var signifikant redusert med 61 % under baseline ved 12 måneder og ble opprettholdt på 55 % under baseline ved 36 måneder. I løpet av hele denne tidsperioden lå markører for omsetning av ben innenfor det premenopausale nivået ved slutten av hvert år. Gjentatt dosering førte ikke til ytterligere reduksjon av markører for omsetning av ben.

Effekt på høyde

I den treårige osteoporosestudien ble stående høyde målt årlig ved hjelp av et stadiometer. Zoledronsyregruppen viste ca. 2,5 cm mindre tap av høyde sammenlignet med placebo (95 % KI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0.0001$].

Dager med nedsatt funksjonsevne

Zoledronsyre reduserte signifikant gjennomsnittlig antall dager med begrenset aktivitet og dager i sengen på grunn av rygg smerter med henholdsvis 17,9 dager og 11,3 dager sammenlignet med placebo og reduserte signifikant gjennomsnittlig antall dager med begrenset aktivitet og dager med sengeleie på grunn av frakturer med henholdsvis 2,9 dager og 0,5 dager sammenlignet med placebo (alle $< 0,01$).

Klinisk effekt ved behandling av osteoporose hos pasienter med økt risiko for frakturer etter en nylig hoftefraktur (RFT)

Forekomst av kliniske frakturer, inkludert vertebrale, ikke-vertebrale og hoftefrakturer ble undersøkt hos 2127 menn og kvinner i alderen 50-95 år (gjennomsnittsalder 74,5 år) som nylig (i løpet av de siste 90 dager) hadde hatt en lavtraume hoftefraktur. Pasientene ble observert over en behandlingsperiode på gjennomsnittlig 2 år. Ca. 42 % av pasientene hadde en BMD i lårhals med T-score under -2,5 og ca. 45 % av pasientene hadde en BMD i lårhals med T-score over -2,5. Zoledronsyre ble gitt én gang årlig, frem til at minimum 211 pasienter i studiepopulasjonen hadde fått påvist kliniske frakturer. Vitamin D-nivå ble ikke rutinemessig undersøkt, men flesteparten av pasientene fikk en startdose vitamin D (50 000-125 000 IE oralt eller intramuskulært) 2 uker før infusjonen. Samtlige deltagere fikk et daglig tilskudd av 1000 til 1500 mg elementært kalsium i tillegg til 800 til 1200 IE vitamin D. Nittifem prosent av pasientene fikk infusjonen to eller flere uker etter hofteoperasjonen, og median tidspunkt var omtrent seks uker etter hofteoperasjonen. Primær effektvariabel var forekomst av kliniske frakturer i løpet av studien.

Effekt på alle kliniske frakturer

Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler er vist i Tabell 4

Tabell 4 Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler ved ulik behandling

Utfall	Zoledronsyre (N=1065) frekvens (%)	Placebo (N=1,062) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Alle klinisk frakturer (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Ikke-vertebrale frakturer (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*p-verdi <0,05, **p-verdi <0,01

(1) Ekskl. fingre, tær og ansiktsfrakturer

(2) Inkl. kliniske vertebrale frakturer i thorax- og lumbalregionen

Studien var ikke designet for å undersøke signifikante forskjeller når det gjaldt hoftefrakturer, men den observerte trenden var en reduksjon i antall nye hoftefrakturer.

Dødelighet (uansett årsak) var på 10 % (101 pasienter) i zoledronsyregruppen sammenlignet med 13 % (141 pasienter) i placebo-gruppen. Dette tilsvarer 28 % risikoreduksjon i dødelighet (uansett årsak) ($p=0,01$).

Forekomsten av forsinket tilheling av hoftefraktur var sammenlignbar mellom zoledronsyre (34 [3,2 %]) og placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineralitetthet (BMD)

Zoledronsyrebehandlingen i HORIZON-RFT-studien økte signifikant BMD i hele hoften og lårhalsen ved alle tidspunkter sammenlignet med placebo. Behandling med zoledronsyre medførte en økning i BMD på 5,4 % i hele hoften og 4,3 % i lårhals over 24 måneder sammenlignet med placebo.

Klinisk effekt hos menn

I HORIZON-RTF studien ble 508 menn randomisert til studien og 185 pasienter fikk sin BMD vurdert etter 24 måneder. Ved 24 måneder ble en lignende signifikant økning på 3,6 % i BMD hofte total observert hos pasienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med effektene observert hos postmenopausale kvinner i HORIZON-RTF studien. Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en reduksjon av kliniske frakturer hos menn, insidens av kliniske frakturer var 7,5 % hos menn behandlet med zoledronsyre mot 8,7 % for placebo.

I en annen studie hos menn (studie CZOL446M2308) var én årlig infusjon med zoledronsyre ikke dårligere enn ukentlig alendronat med hensyn til prosentvis endring av BMD i lumbalcolumna etter 24 måneder, i forhold til baseline.

Klinisk effekt ved osteoporose assosiert med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling.

Effekt og sikkerhet av zoledronsyre ved behandling og forebygging av osteoporose assosiert med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, stratifisert, aktiv-kontroll multisenterstudie med 833 menn og kvinner i alderen 18 – 85 år (gjennomsnittsalder for menn 56, 4 år, for kvinner 53,5 år) behandlet med > 7,5 mg/dag oralt prednison (eller tilsvarende). Pasienter ble stratifisert med hensyn til varighet av glukokortikoidbruk før randomisering (≤ 3 måneder versus > 3 måneder). Varigheten av studien var ett år. Pasienter ble randomisert til enten enkeltinfusjon med zoledronsyre 5 mg eller til peroralt risedronat 5 mg daglig i ett år. Alle deltagerne fikk tilskudd med 1000 mg elementært kalsium pluss 400 til 1000 IE vitamin D hver dag. Effekt ble påvist hvis det kunne vises ikke dårligere enn risedronat sekvensielt med hensyn til prosentvis endring av BMD i lumbalcolumna ved 12 måneder, sammenlignet med baseline for undergruppene som fikk henholdsvis behandling og forebygging. De fleste pasientene fortsatte behandling med glukokortikoider i det ene året studien varte.

Effekt på benmineralitetthet (BMD)

Økningen i BMD i lumbalcolumna og lårhalsen ved 12 måneder var signifikant større i den zoledronsyrebehandlede gruppen sammenlignet med risedronat (alle $p < 0,03$) I subgruppen med pasienter som fikk glukokortikoider i mer enn 3 måneder før randomisering økte zoledronsyre BMD i lumbalcolumna med 4,06 % versus 2,71 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,36 %, $p < 0,001$). I subgruppen med pasienter som hadde fått glukokortikoider i 3 måneder eller mindre før randomisering, økte zoledronsyre BMD i lumbalcolumna med 2,60 % versus 0,64 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,96 %, $p < 0,001$). Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en

reduksjon i kliniske frakturer sammenlignet med risedronat. Insidens av frakturer var 8 for zoledronsyrebehandlede pasienter versus 7 for risedronatbehandlede pasienter ($p=0,8055$).

Klinisk effekt ved behandling av Pagets bensykdom

Zoledronsyre ble undersøkt hos menn og kvinner over 30 år med primært mild til moderat Pagets bensykdom (median nivå av serum alkalisk fosfatase ved tidspunkt for studiestart var 2,6 – 3,0 ganger øvre grenseverdi for normalt aldersspesifikt referanseområde) og bekreftet med radiografisk dokumentasjon.

Effekten av én infusjon med 5 mg zoledronsyre versus daglige doser med 30 mg risedronat i 2 måneder ble vist i to sammenlignende studier med 6 måneders varighet. Etter 6 måneder viste zoledronsyre en 96 % (169/176) og 89 % (156/176) respons og normaliseringsrate for serum alkalisk fosfatase (SAP), sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat (alle $p<0,001$).

I de samlede resultatene ble det observert at zoledronsyre og risedronat ga lik reduksjon av smerteintensitet og grad av smertepåvirkning i løpet av 6 måneder, sammenlignet med baseline.

Pasienter som ble klassifisert som respondere ved slutten av den 6 måneder lange hovedstudien var egnet til å delta i en utvidet oppfølgingsperiode. I alt 153 pasienter som ble behandlet med zoledronsyre og 115 pasienter som ble behandlet med risedronat ble inkludert i den forlengede observasjonsstudien. Etter en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 3,8 år etter dosering var andelen pasienter som avsluttet den utvidede observasjonsperioden fordi de trengte rebehandling (klinisk avgjørelse) høyere for risedronat (48 pasienter, eller 41,7 %) sammenlignet med zoledronsyre (11 pasienter, eller 7,2 %). Gjennomsnittlig tid før avsluttet utvidet observasjonsperiode pga. behov for rebehandling av Pagets etter den initiale dosen var lengre for zoledronsyre (7,7 år) enn for risedronat (5,1 år).

Seks pasienter som oppnådde terapeutisk respons etter 6 måneders behandling med zoledronsyre fikk senere tilbakefall av sykdommen i løpet av den utvidede oppfølgingsperioden. Disse pasientene ble rebehandlet med zoledronsyre etter en gjennomsnittlig periode på 6,5 år fra initial behandling til rebehandling. Fem av de 6 pasientene hadde SAP innenfor normalområdet ved måned 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologi ble evaluert hos 7 pasienter med Pagets sykdom 6 måneder etter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultater fra benbiopsi viste ben med normal kvalitet uten tegn til nedsatt remodellering av ben og ingen tegn til mineraliseringsskader. Disse resultatene var i samsvar med biokjemiske markørers bevis på normalisering av benomsetning.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater av studier med referanseproduktet som inneholder zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for Pagets bensykdom, osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for fraktur, osteoporose hos menn med økt risiko for fraktur og forebygging av kliniske frakturer etter en hoftefraktur hos menn og kvinner (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Distribusjon

Etter oppstart av infusjonen med zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av virkestoffet 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.

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 virkestoff i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. De tidlige fordelingsfasene (α og β , med $t_{1/2}$ - verdiene ovenfor) indikerer antakelig raskt opptak i ben og utskillelse via nyrene.

Eliminasjon

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. Dette opptaket i ben er felles for alle bisfosfonater og er antakelig en konsekvens av den strukturelle likheten med pyrofosfat. Som for andre bisfosfonater er retensjonstiden for zoledronsyre i ben svært lang. 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. Inter- og intra-individuell variasjon av plasma clearance av zoledronsyre ble vist å være henholdsvis 36 % og 34 %. Økning av infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % reduksjon i zoledronsyre-konsentrasjonen ved slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under plasmakonsentrasjonskurven versus tid.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført med zoledronsyre. Fordi zoledronsyre ikke metaboliseres hos mennesker og substansen har vist seg å ha liten eller ingen kapasitet som en direkte-virkende og/eller irreversibel metabolsk avhengig hemmer av P450-enzymet, er det lite sannsynlig at zoledronsyre reduserer metabolsk clearance av substanser som metaboliseres via P450-enzymet. Zoledronsyre er ikke sterkt bundet til plasmaproteiner (ca. 43-55 % bundet) og bindingen er uavhengig av konsentrasjon. Interaksjoner som skyldes fortregning av sterkt proteinbundne legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Spesielle populasjoner (se pkt. 4.2)

Nedsatt nyrefunksjon

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatininclearance, renal clearance representerte 75 ± 33 % av kreatinin clearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/min (spredning fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 pasientene som ble studert. Det ble observert små økninger i $AUC_{(0-24 \text{ hr})}$, på ca. 30 % til 40 % ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med en pasient med normal nyrefunksjon, og mangel på akkumulering av legemiddel ved multiple doser uavhengig av nyrefunksjon, tyder på at dosejustering av zoledronsyre ikke er nødvendig ved mild ($Cl_{cr} = 50 - 80$ ml/min) og moderat nedsatt nyrefunksjon, ned til en kreatinin clearance på 35 ml/min. Bruk av Zoledronic acid Teva Pharma er kontraindisert hos pasienter med alvorlige nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 35 ml/min) på grunn av en økt risiko for nyresvikt i denne populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdosen var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotte. I studier med enkeltdose infusjon hos hund ble 1,0 mg/kg (6 ganger anbefalt terapeutisk eksponering hos mennesker, basert på AUC), administrert i løpet av 15 minutter, godt tolerert og uten renal påvirkning.

Subkronisk og kronisk toksisitet

I intravenøse infusjonsstudier ble renal tolerabilitet av zoledronsyre hos rotte fastsatt når det ble gitt 0,6 mg/kg som en 15-minutters infusjon med 3 dagers intervall, seks ganger totalt (for en kumulativ dose som tilsvarer AUC-nivåer omkring 6 ganger human terapeutisk eksponering), mens fem 15-

minutters infusjoner på 0,25 mg/ml administrert med 2-3 ukers intervaller (en kumulativ dose som tilsvarer 7 ganger human terapeutisk eksponering) ble godt tolerert hos hund. I intravenøse bolusstudier ble godt tolererte doser redusert ved økende varighet av studien: 0,2 og 0,02 mg/kg daglig ble godt tolerert i 4 uker hos henholdsvis rotte og hund, men bare 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hos henholdsvis rotte og hund når det ble gitt i 52 uker.

Gjentatt administrering over lengre tid, med kumulative eksponeringer som i tilstrekkelig grad var høyere enn maksimal tilsiktet human eksponering, ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus og lever, og på stedet for intravenøs administrering. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent. De vanligste funnene i studier med gjentatt dosering var av økt primær spongiosa i metafysene i de lange bena i voksende dyr ved nesten alle doser, et funn som reflekterer forbindelsens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Reproduksjonstoksisitet

Teratologiske studier ble utført hos to arter, som subkutan administrasjon hos begge. Teratogenitet ble observert hos rotte ved doser på $\geq 0,2$ mg/kg i form av ytre og viscerale misdannelser, samt misdannelser i skjelettet. Dystoci ble observert ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt) som ble undersøkt hos rotte. Ingen teratogene eller embryo/foster-effekter ble observert hos kanin, selv om maternal toksisitet var betydelig ved 0,1 mg/kg på grunn av reduserte nivåer av serumkalsium.

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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke komme i kontakt med noen oppløsninger som inneholder kalsium. Det må ikke blandes med eller gis intravenøst med noe annet legemiddel.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

Etter åpning: Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 24 timer ved 2 til 8 °C og 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid før bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares under 30 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter første gangs åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Pose med flere lag av polyolefin/styren-etylen-butylen (SEB) med SFC polypropylen infusjonsåpning lukket med gummipropp og snaplokk.

Hver pose inneholder 100 ml oppløsning.

Zoledronic acid Teva Pharma finnes i flerpakninger som inneholder 5 (5 x 1) eller 10 (10 x 1) poser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Bare klar oppløsning fri for partikler og misfarging må benyttes.

Oppløsning som oppbevares i kjøleskap, må tempereres til romtemperatur før administrering. Aseptiske teknikker må benyttes ved istandgjøring av infusjonen.

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/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. august 2012

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://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. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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 legemiddelovervåking 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 (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal produsere en informasjonspakke rettet mot alle leger som forventes å forskrive/bruke Zoledronic acid Teva Pharma, for behandling av

osteoporose, før legemidlet bringes på markedet i hvert medlemsland.

Før denne informasjonspakken blir distribuert i hvert medlemsland, må MT-innehaveren bli enig med nasjonale myndigheter om innhold og format av dette opplæringsmaterialet, samt en kommunikasjonsplan.

- Opplæringsmateriell til legen
- Informasjonspakke til pasienten

Opplæringsmaterialet til legen bør inneholde følgende hovedelementer:

- Behov for å beregne kreatininclearance basert på faktisk kroppsvekt ved hjelp av Cockcroft-Gault formelen før hver behandling med Zoledronic acid Teva Pharma
- Kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance <35 ml/min
- Kontraindisert hos gravide og ammende kvinner på grunn av potensiell teratogenisitet
- Behov for å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert, spesielt for eldre pasienter og de som får behandling med diuretika
- Behov for å infundere Zoledronic acid Teva Pharma sakte over en periode på minimum 15 minutter
- Dosering én gang i året
- Informasjonspakken til pasienten bør vedlegges og bør inneholde følgende nøkkelinformasjon:
 - Behov for tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D, tilstrekkelig fysisk aktivitet, et sunt kosthold og å unngå røyking
 - Viktige tegn og symptomer på bivirkninger
 - Informasjon om når en skal rådføre seg med helsepersonell

Informasjonspakken til pasienten bør vedlegges og bør inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Kontraindisert hos gravide og ammende kvinner
- Behov for tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D, tilstrekkelig fysisk aktivitet, et sunt kosthold og å unngå røyking
- Viktige tegn og symptomer på bivirkninger
- Informasjon om når en skal rådføre seg med helsepersonell

I tillegg vil følgende dokumenter bli inkludert i informasjonspakken til pasienten:

- Pakningsvedlegg
- Pasientkort om osteonekrose i kjeven

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG (uten blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske, oppløsning i flaske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver flaske inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat)
Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 flaske med 100 ml. Komponent i en multipakning, må ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter åpning: 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESELLE 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/1/12/772/001 flerpakning med 5 flasker
EU/1/12/772/002 flerpakning med 10 flasker

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG MED FLERPAKNINGER (med blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske, oppløsning i flaske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver flaske inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat)
Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 5 flasker med 100 ml
Flerpakning: 10 flasker med 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakkingsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter åpning: 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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/1/12/772/001 flerpakning med 5 flasker
EU/1/12/772/002 flerpakning med 10 flasker

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG MED ENHETSPAKKE (med blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske, oppløsning i flaske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver flaske inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat)
Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 flaske med 100 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter åpning: 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

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/1/12/772/005 1 flaske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver flaske inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat)
Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter åpning: 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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/1/12/772/001 flerpakning med 5 flasker
EU/1/12/772/002 flerpakning med 10 flasker
EU/1/12/772/005 1 flaske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver pose inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).
Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter åpning: 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**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/1/12/772/003 flerpakning med 5 poser
EU/1/12/772/004 flerpakning med 10 poser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERPOSEN

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver pose inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).
Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 pose med 100 ml. Komponent av en multipakning, må ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pkningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Etter åpning: 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**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/1/12/772/003 flerpakning med 5 poser
EU/1/12/772/004 flerpakning med 10 poser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE (med blue box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver pose inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).
Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

flerpakning: 5 poser med 100 ml
flerpakning: 10 poser med 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget for bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter åpning: 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**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/1/12/772/003 flerpakning med 5 poser
EU/1/12/772/004 flerpakning med 10 poser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske, oppløsning, i flaske zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
-

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

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

Zoledronic acid Teva Pharma inneholder virkestoffet zoledronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater og brukes til å behandle kvinner etter menopausen og voksne menn med osteoporose, eller osteoporose forårsaket av behandling med kortikosteroider som brukes ved behandling av betennelse, og Pagets bensykdom hos voksne.

Osteoporose

Osteoporose er en sykdom som innebærer at benvevet blir tynnere og svakere og er vanlig hos kvinner etter menopausen, men kan også forekomme hos menn. Ved menopausen slutter en kvinnes eggstokker å produsere det kvinnelige hormonet østrogen, som medvirker til å holde benvevet friskt. Etter menopausen forekommer tap av benmasse, ben blir svakere og brykker lettere. Osteoporose kan også forekomme hos menn og kvinner på grunn av langvarig bruk av steroider, noe som kan påvirke benstyrken. Mange pasienter med osteoporose har ingen symptomer, men har likevel en risiko for benbrudd fordi osteoporosen har gjort benvevet svakere. Reduserte nivåer av sirkulerende kjønnshormoner, hovedsakelig østrogen omdannet fra androgen, spiller også en rolle for det mer gradvise tapet av benvev som observeres hos menn. Hos både kvinner og menn styrker Zoledronic acid Teva Pharma benvevet og gjør det mindre utsatt for brudd. Zoledronic acid Teva Pharma brukes også hos pasienter som nylig har brukket hoften ved et uhell som feks. et fall, og som derfor har risiko for senere benbrudd.

Pagets bensykdom

Det er normalt at gammelt benvev fjernes og erstattes med nytt benmateriale. Denne prosessen kalles remodellering. Ved Pagets bensykdom er remodelleringen av benvev for rask og nytt ben dannes på en uregelmessig måte, noe som gjør det svakere enn normalt. Hvis sykdommen ikke behandles kan skjelettet bli deformert og smertefullt, og brudd kan forekomme. Zoledronic acid Teva Pharma virker ved å normalisere remodelleringsprosessen og sikre at normalt benvev dannes, og gjenoppretter på den måten benstyrken.

2. Hva du må vite før du får Zoledronic acid Teva Pharma

Følg alle instruksjoner fra legen din, apoteket eller sykepleier nøye før du får Zoledronic acid Teva Pharma:

Du må ikke få Zoledronic acid Teva Pharma

- dersom du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hypokalsemi (dette betyr at nivået av kalsium i blodet er for lavt)
- dersom du har alvorlige nyreproblemer
- dersom du er gravid
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Zoledronic acid Teva Pharma:

- dersom du behandles med noe annet middel som inneholder zoledronsyre, som også er virkestoffet i Zoledronic acid Teva Pharma (zoledronsyre brukes til voksne pasienter med spesifikke krefttyper for å forhindre beinkomplikasjoner eller for å redusere mengden kalsium).
- dersom du har eller tidligere har hatt et nyreproblem.
- dersom du ikke kan ta et kalsiumtilskudd daglig.
- dersom du har fått fjernet noen eller alle biskjoldbruskkjertlene i halsen kirurgisk.
- dersom du har fått fjernet deler av tarmene.

Hos pasienter som fikk Zoledronic acid Teva Pharma for osteoporose er det etter markedsføring rapportert en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (benskader i kjeven). Osteonekrose i kjeven kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å prøve å hindre utvikling av osteonekrose i kjeven, da det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. Det er noen forholdsregler du bør ta for å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Før du blir behandlet med Zoledronic acid Teva Pharma må du fortelle legen din, apotek eller sykepleier dersom

- du har noen problemer med munnen din eller tennene dine, som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdommer eller en planlagt tanntrekking;
- du ikke går regelmessig til tannlege eller ikke har hatt en tannsjekk på lang tid;
- du røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer);
- du har tidligere vært behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forebygge skjelettlidelser);
- du bruker medisiner som kalles kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zoledronic acid Teva Pharma.

Samtidig som du blir behandlet med Zoledronic acid Teva Pharma, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk. Hvis du bruker gebiss bør du sørge for at det er tilpasset ordentlig. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), fortell legen din om tannbehandlingen og fortell tannlegen din at du behandles med Zoledronic acid Teva Pharma. 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 væsker, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Undersøkelser

Legen din bør ta en blodprøve for å kontrollere nyrefunksjonen din (kreatininnivå) før hver dose Zoledronic acid Teva Pharma. Det er viktig at du drikker minst to glass væske (for eksempel vann) i

løpet av noen få timer før du får Zoledronic acid Teva Pharma, slik som du har fått beskjed om av helsepersonell.

Barn og ungdom

Zoledronic acid Teva Pharma anbefales ikke til noen under 18 år. Bruk av Zoledronic acid Teva Pharma hos barn og unge er ikke undersøkt.

Andre legemidler og Zoledronic acid Teva Pharma

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er viktig for legen din å vite om alle legemidler du tar, spesielt dersom du bruker noen legemidler som er kjent for å være skadelige for nyrene (for eksempel aminoglykosider) eller diuretika (vanndrivende tabletter) som kan føre til dehydrering.

Graviditet og amming

Du skal ikke få Zoledronic acid Teva Pharma dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel mens du bruker Zoledronic acid Teva Pharma skal du ikke kjøre eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Zoledronic acid Teva Pharma

Zoledronic acid Teva Pharma inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dvs. . det er praktisk talt "natriumfritt."

3. Hvordan Zoledronic acid Teva Pharma gis

Følg nøye alle instruksjoner legen din eller sykepleier har gitt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Osteoporose

Den vanlige dosen er 5 mg, gitt av din lege eller sykepleier som én infusjon (i en blodåre) per år. Infusjonen vil ta minst 15 minutter.

Hvis du nylig har hatt et brudd i hoften, anbefales det at Zoledronic acid Teva Pharma gis to eller flere uker etter hofteoperasjonen.

Det er viktig å ta tilskudd av kalsium og vitamin D (for eksempel tabletter) som fortalt av legen din.

Ved osteoporose virker Zoledronic acid Teva Pharma i ett år. Legen din vil gi deg beskjed om når du skal komme tilbake for å få neste dose.

Pagets bensykdrom

Ved behandling av Pagets bensykdrom, bør Zoledronic acid Teva Pharma kun forskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets bensykdrom.

Den vanlige dosen er 5 mg, gitt av din lege eller sykepleier som én initial infusjon (i en blodåre). Infusjonen vil ta minst 15 minutter. Zoledronic acid Teva Pharma kan virke i mer enn ett år og legen din vil gi deg beskjed om når du har behov for å bli behandlet igjen.

Legen kan også råde deg til å ta tilskudd av kalsium og vitamin D (for eksempel tabletter) i minimum de første 10 dagene etter at du har fått Zoledronic acid Teva Pharma. Det er viktig at du følger dette rådet nøye slik at nivået av kalsium i blodet ditt ikke blir for lavt i perioden etter infusjonen. Legen vil informere deg om symptomene som er forbundet med hypokalsemi.

Inntak av Zoledronic acid Teva Pharma sammen med mat og drikke

Sørg for at du drikker tilstrekkelig væske (minimum ett eller to glass) før og etter behandlingen med Zoledronic acid Teva Pharma, slik som legen din sier. Dette vil hjelpe deg å forhindre dehydrering. Du kan spise normalt de dagene du får Zoledronic acid Teva Pharma. Dette er spesielt viktig for pasienter som bruker diuretika ("vanndrivende") og hos eldre pasienter (65 år eller eldre).

Dersom du har glemt en dose med Zoledronic acid Teva Pharma

Ta kontakt med lege eller sykehus så snart som mulig for å avtale en ny time.

Før behandling med Zoledronic acid Teva Pharma avsluttes

Dersom du vurderer å avslutte behandlingen med Zoledronic acid Teva Pharma, skal du møte opp til neste timeavtale og diskutere det med legen din. Legen vil gi deg råd og bestemme hvor lenge du bør behandles med Zoledronic acid Teva Pharma.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger relatert til den første infusjonen er svært vanlig (forekommer hos mer enn 30 % av pasientene), men er mindre vanlig ved påfølgende infusjoner. De fleste bivirkningene, slik som feber og frysninger, smerter i muskler eller ledd, og hodepine, forekommer i løpet av de første tre dagene etter dosen med Zoledronic acid Teva Pharma. Symptomene er vanligvis milde til moderate og går tilbake i løpet av tre dager. Legen kan anbefale et mildt smertestillende middel som for eksempel ibuprofen eller paracetamol for å redusere disse bivirkningene. Sannsynligheten for at du får disse bivirkningene avtar med påfølgende doser med Zoledronic acid Teva Pharma.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) har blitt sett hos pasienter som får Zoledronic acid Teva Pharma mot osteoporose etter overgangsalderen. Det er foreløpig uklart om Zoledronic acid Teva Pharma forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si fra til legen din hvis du opplever slike symptomer etter at du har fått Zoledronic acid Teva Pharma.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

Hevelse, rødhet, smerte og kløe i øynene eller lysfølsomme øyne.

Svært sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 000 pasienter)

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.

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data)

Smerte i munnen og/eller kjeven, hevelse eller sår som ikke gror, i munnen eller kjeven, væsker, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner; dette kan være tegn på skader i

kjevebenet (osteonekrose). Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din dersom du opplever slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zoledronic acid Teva Pharma eller etter at behandlingen er avsluttet.

Nyresykdom (f.eks. redusert urinproduksjon) kan oppstå. Legen din bør ta en blodprøve for å sjekke nyrefunksjonen din før hver dose med Zoledronic acid Teva Pharma. Det er viktig at du drikker minst to glass væske (for eksempel vann) i løpet av få timer før du får Zoledronic acid Teva Pharma, slik som du har fått beskjed om av helsepersonell.

Informér legen din dersom du merker noen av bivirkningene som er nevnt over.

Zoledronic acid Teva Pharma kan også gi andre bivirkninger

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer

Feber.

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

Hodepine, svimmelhet, kvalme, oppkast, diaré, muskelsmerter, smerter i skjelettet og/eller ledd, smerter i rygg, armer eller ben, influensalignende symptomer (for eksempel tretthet, frysninger, ledd- og muskelsmerter), frysninger, tretthetsfølelse og mangel på tiltakslyst, svakhet, smerter, følelse av uvelhet, hevelse og/eller smerte på infusjonsstedet.

Hos pasienter med Pagets sykdom er symptomer på grunn av lavt kalsium i blodet, slik som muskelkramper, nummenhet eller en prikkende følelse, spesielt i området rundt munnen rapportert.

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

Influenza, øvre luftveisinfeksjoner, redusert antall røde blodlegemer, tap av appetitt, søvnløshet, søvnighet som kan omfatte redusert årvåkenhet og oppmerksomhet, prikkende følelse av nummenhet, ekstrem tretthet, skjelving, midlertidig bevisstløshet, øyeinfeksjon eller irritasjon eller betennelse med smerter og rødhet, snurrende følelse, økt blodtrykk, rødming, hoste, kortpustethet, oppblåst mage, buksmerter, forstoppelse, munntørrehet, halsbrann, hudutslett, kraftig svetting, kløe, rødhet i huden, nakkesmerter, stivhet i muskler, skjelett og/eller ledd, hovne ledd, muskelkramper, skuldersmerter, smerter i brystmuskulaturen og brystkassen, leddbetennelse, muskelsvakhet, unormale testresultater for nyrene, unormalt hyppig vannlating, hevelser i hender, ankler eller føtter, tørste, tannpine, smaksforstyrrelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

Uvanlig brudd i lårbenet kan forekomme i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter med langtidsbehandling for osteoporose. Kontakt legen hvis du opplever smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken fordi dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbensbrudd.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert svimmelhet og pustevansker, hevelse i hovedsakelig ansikt og hals, redusert blodtrykk, dehydrering (uttørring) på grunn av bivirkninger som feber, oppkast og diare.

Rapportering av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Zoledronic acid Teva Pharma oppbevares

Legen din, apoteket eller sykepleier vet hvordan Zoledronic acid Teva Pharma skal oppbevares riktig.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken og flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Den uåpnede flasken krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Etter at flasken er åpnet, er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 2 til 8 °C og 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, er oppbevaringstid under bruk og forhold før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C. Oppløsning som har vært oppbevart i kjøleskap skal tempereres til romtemperatur før administrering.
- 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 Pharma

- Virkestoffet er zoledronsyre. Én flaske inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat). Hver ml oppløsning inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zoledronic acid Teva Pharma ser ut og innholdet i pakningen

Zoledronic acid Teva Pharma er en klar og fargeløs oppløsning. Det leveres i flasker av klarplast. Hvert flaske inneholder 100 ml oppløsning. Det leveres i pakning med 1, 5 og 10 flasker. Pakning med 5 og 10 flasker er endast multipakning med 5 eller 10 pakninger, hver med 1 flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

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

Malta

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvordan tilberede og administrere Zoledronic acid Teva Pharma

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske er bruksklar.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning fri for partikler og misfarging skal brukes. Zoledronic acid Teva Pharma må ikke blandes med eller gis intravenøst sammen med andre legemidler og må gis i en separat infusjonsslange med konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter. Zoledronic acid Teva Pharma må ikke komme i kontakt med oppløsninger som inneholder kalsium. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap, må tempereres til romtemperatur før administrering. Aseptiske teknikker må følges ved tilberedning av infusjonen. Infusjonen må gjennomføres i henhold til standard medisinsk praksis.

Oppbevaring av Zoledronic acid Teva Pharma

- Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter EXP. Den uåpnede flasken krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Preparatet bør tas i bruk umiddelbart etter åpning for å unngå mikrobiell kontaminering. Dersom preparatet ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og betingelser før anvendelse brukerens ansvar, og bør ikke overskride 24 timer ved 2°C - 8°C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske i pose zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.

- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

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

Zoledronic acid Teva Pharma inneholder virkestoffet zoledronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater og brukes til å behandle kvinner etter menopausen og voksne menn med osteoporose, eller osteoporose forårsaket av behandling med kortikosteroider som brukes ved behandling av betennelse, og Pagets bensykdom hos voksne.

Osteoporose

Osteoporose er en sykdom som innebærer at benvevet blir tynnere og svakere og er vanlig hos kvinner etter menopausen, men kan også forekomme hos menn. Ved menopausen slutter en kvinnes eggstokker å produsere det kvinnelige hormonet østrogen, som medvirker til å holde benvevet friskt. Etter menopausen forekommer tap av benmasse, ben blir svakere og brytter lettere. Osteoporose kan også forekomme hos menn og kvinner på grunn av langvarig bruk av steroider, noe som kan påvirke benstyrken. Mange pasienter med osteoporose har ingen symptomer, men har likevel en risiko for benbrudd fordi osteoporosen har gjort benvevet svakere. Reduserte nivåer av sirkulerende kjønnshormoner, hovedsakelig østrogen omdannet fra androgen, spiller også en rolle for det mer gradvise tapet av benvev som observeres hos menn. Hos både kvinner og menn styrker Zoledronic acid Teva Pharma benvevet og gjør det mindre utsatt for brudd. Zoledronic acid Teva Pharma brukes også hos pasienter som nylig har brukket hoften ved et uhell som feks. et fall, og som derfor har risiko for senere benbrudd.

Pagets bensykdom

Det er normalt at gammelt benvev fjernes og erstattes med nytt benmateriale. Denne prosessen kalles remodellering. Ved Pagets bensykdom er remodelleringen av benvev for rask og nytt ben dannes på en uregelmessig måte, noe som gjør det svakere enn normalt. Hvis sykdommen ikke behandles kan skjelettet bli deformert og smertefullt, og brudd kan forekomme. Zoledronic acid Teva Pharma virker ved å normalisere remodelleringsprosessen og sikre at normalt benvev dannes, og gjenoppretter på den måten benstyrken.

2. Hva du må vite før du får Zoledronic acid Teva Pharma

Følg alle instruksjoner fra legen din, apoteket eller sykepleier nøye før du får Zoledronic acid Teva Pharma:

Du må ikke få Zoledronic acid Teva Pharma

- dersom du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hypokalsemi (dette betyr at nivået av kalsium i blodet er for lavt)
- dersom du har alvorlige nyreproblemer
- dersom du er gravid
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får Zoledronic acid Teva Pharma:

- dersom du behandles med noe annet legemiddel som inneholder zoledronsyre, som også er virkestoffet i Zoledronic acid Teva Pharma (zoledronsyre brukes til voksne pasienter med spesifikke krefttyper for å forhindre beinkomplikasjoner eller for å redusere mengden kalsium).
- dersom du har eller tidligere har hatt et nyreproblem.
- dersom du ikke kan ta et kalsiumtilskudd daglig.
- dersom du har fått fjernet noen eller alle biskjoldbruskjertlene i halsen kirurgisk.
- dersom du har fått fjernet deler av tarmene.

Hos pasienter som fikk Zoledronic acid Teva Pharma for osteoporose er det etter markedsføring rapportert en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (benskader i kjeven). Osteonekrose i kjeven kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å prøve å hindre utvikling av osteonekrose i kjeven, da det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. Det er noen forholdsregler du bør ta for å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Før du blir behandlet med Zoledronic acid Teva Pharma må du fortelle legen din, apotek eller sykepleier dersom

- du har noen problemer med munnen din eller tennene dine, som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdommer eller en planlagt tanntrekking;
- du ikke går regelmessig til tannlege eller ikke har hatt en tannsjekk på lang tid;
- du røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer);
- du har tidligere vært behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forebygge skjelettlidelser);
- du bruker medisiner som kalles kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zoledronic acid Teva Pharma.

Samtidig som du blir behandlet med Zoledronic acid Teva Pharma, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk. Hvis du bruker gebiss bør du sørge for at det er tilpasset ordentlig. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), fortell legen din om tannbehandlingen og fortell tannlegen din at du behandles med Zoledronic acid Teva Pharma. 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 væsker, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Undersøkelser

Legen din bør ta en blodprøve for å kontrollere nyrefunksjonen din (kreatininnivå) før hver dose Zoledronic acid Teva Pharma. Det er viktig at du drikker minst to glass væske (for eksempel vann) i

løpet av noen få timer før du får Zoledronic acid Teva Pharma, slik som du har fått beskjed om av helsepersonell.

Barn og ungdom

Zoledronic acid Teva Pharma anbefales ikke til noen under 18 år. Bruk av Zoledronic acid Teva Pharma hos barn og unge er ikke undersøkt.

Andre legemidler og Zoledronic acid Teva Pharma

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er viktig for legen din å vite om alle legemidler du tar, spesielt dersom du bruker noen legemidler som er kjent for å være skadelige for nyrene (for eksempel aminoglykosider) eller diuretika (vanndrivende tabletter) som kan føre til dehydrering.

Graviditet og amming

Du skal ikke få Zoledronic acid Teva Pharma hvis du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel mens du bruker Zoledronic acid Teva Pharma skal du ikke kjøre eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

Zoledronic acid Teva Pharma inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dvs. det er praktisk talt "natriumfritt."

3. Hvordan Zoledronic acid Teva Pharma gis

Følg nøye alle instruksjoner legen din eller sykepleier har gitt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Osteoporose

Den vanlige dosen er 5 mg, gitt av din lege eller sykepleier som én infusjon (i en blodåre) per år. Infusjonen vil ta minst 15 minutter.

Hvis du nylig har hatt et brudd i hoften, anbefales det at Zoledronic acid Teva Pharma gis to eller flere uker etter hofteoperasjonen.

Det er viktig å ta tilskudd av kalsium og vitamin D (for eksempel tabletter) som fortalt av legen din.

Ved osteoporose virker Zoledronic acid Teva Pharma i ett år. Legen din vil gi deg beskjed om når du skal komme tilbake for å få neste dose.

Pagets bensykdøm

Ved behandling av Pagets bensykdøm, bør Zoledronic acid Teva Pharma kun forskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets bensykdøm.

Den vanlige dosen er 5 mg, gitt av din lege eller sykepleier som én initial infusjon (i en blodåre). Infusjonen vil ta minst 15 minutter. Zoledronic acid Teva Pharma kan virke i mer enn ett år, og legen din vil gi deg beskjed om når du har behov for å bli behandlet igjen.

Legen kan også råde deg til å ta tilskudd av kalsium og vitamin D (for eksempel tabletter) i minimum de første 10 dagene etter at du har fått Zoledronic acid Teva Pharma. Det er viktig at du følger dette rådet nøye slik at nivået av kalsium i blodet ditt ikke blir for lavt i perioden etter infusjonen. Legen vil informere deg om symptomene som er forbundet med hypokalsemi.

Inntak av Zoledronic acid Teva Pharma sammen med mat og drikke

Sørg for at du drikker tilstrekkelig væske (minimum ett eller to glass) før og etter behandlingen med Zoledronic acid Teva Pharma, slik som legen din sier. Dette vil hjelpe deg å forhindre dehydrering. Du kan spise normalt de dagene du får Zoledronic acid Teva Pharma. Dette er spesielt viktig for pasienter som bruker diuretika ("vanndrivende") og hos eldre pasienter (65 år eller eldre).

Dersom du har glemt en dose med Zoledronic acid Teva Pharma

Ta kontakt med lege eller sykehus så snart som mulig for å avtale en ny time.

Før behandling med Zoledronic acid Teva Pharma avsluttes

Dersom du vurderer å avslutte behandlingen med Zoledronic acid Teva Pharma, skal du møte opp til neste timeavtale og diskutere det med legen din. Legen vil gi deg råd og bestemme hvor lenge du bør behandles med Zoledronic acid Teva Pharma.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger relatert til den første infusjonen er svært vanlig (forekommer hos mer enn 30 % av pasientene), men er mindre vanlig ved påfølgende infusjoner. De fleste bivirkningene, slik som feber og frysninger, smerter i muskler eller ledd, og hodepine, forekommer i løpet av de første tre dagene etter dosen med Zoledronic acid Teva Pharma. Symptomene er vanligvis milde til moderate og går tilbake i løpet av tre dager. Legen kan anbefale et mildt smertestillende middel som for eksempel ibuprofen eller paracetamol for å redusere disse bivirkningene. Sannsynligheten for at du får disse bivirkningene avtar med påfølgende doser med Zoledronic acid Teva Pharma.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) har blitt sett hos pasienter som får Zoledronic acid Teva Pharma mot osteoporose etter overgangsalderen. Det er foreløpig uklart om Zoledronic acid Teva Pharma forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si fra til legen din hvis du opplever slike symptomer etter at du har fått Zoledronic acid Teva Pharma.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

Hevelse, rødhet, smerte og kløe i øynene eller lysfølsomme øyne.

Svært sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 000 pasienter)

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.

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data)

Smerte i munnen og/eller kjeven, hevelse eller sår som ikke gror, i munnen eller kjeven, væsker, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på skader i kjevebenet (osteonekrose). Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din dersom du opplever slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zoledronic acid Teva Pharma eller etter at behandlingen er avsluttet.

Nyresykdom (f.eks. redusert urinproduksjon) kan oppstå. Legen din bør ta en blodprøve for å sjekke nyrefunksjonen din før hver dose med Zoledronic acid Teva Pharma. Det er viktig at du drikker minst to glass væske (for eksempel vann) i løpet av få timer før du får Zoledronic acid Teva Pharma, slik som du har fått beskjed om av helsepersonell.

Informér legen din dersom du merker noen av bivirkningene som er nevnt over.

Zoledronic acid Teva Pharma kan også gi andre bivirkninger

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer

Feber.

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

Hodepine, svimmelhet, kvalme, oppkast, diaré, muskelsmerter, smerter i skjelettet og/eller ledd, smerter i rygg, armer eller ben, influensalignende symptomer (for eksempel tretthet, frysninger, ledd- og muskelsmerter), frysninger, tretthetsfølelse og mangel på tiltakslyst, svakhet, smerter, følelse av uvelhet, hevelse og/eller smerte på infusjonsstedet.

Hos pasienter med Pagets sykdom er symptomer på grunn av lavt kalsium i blodet, slik som muskeltremor, nummenhet eller en prikkende følelse, spesielt i området rundt munnen rapportert.

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

Influensa, øvre luftveisinfectionsjoner, redusert antall røde blodlegemer, tap av appetitt, søvnløshet, søvnløshet som kan omfatte redusert årvåkenhet og oppmerksomhet, prikkende følelse av nummenhet, ekstrem tretthet, skjelving, midlertidig bevisstløshet, øyefeksjon eller irritasjon eller betennelse med smerter og rødhet, snurrende følelse, økt blodtrykk, rødming, hoste, kortpustethet, oppblåst mage, buksmerter, forstoppelse, munntørhet, halsbrann, hudutslett, kraftig svetting, kløe, rødhet i huden, nakkesmerter, stivhet i muskler, skjelett og/eller ledd, høye ledd, muskeltremor, skuldersmerter, smerter i brystmuskulaturen og brystkassen, leddbetennelse, muskelsvakhet, unormale testresultater for nyrene, unormalt hyppig vannlating, hevelser i hender, ankler eller føtter, tørste, tannpine, smaksforstyrrelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

Uvanlig brudd i lårbenet kan forekomme i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter med langtidsbehandling for osteoporose. Kontakt legen hvis du opplever smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken fordi dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbensbrudd.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert svimmelhet og pustevansker, hevelse i hovedsakelig ansikt og hals, redusert blodtrykk, dehydrering (uttørring) på grunn av bivirkninger som feber, oppkast og diare.

Rapportering av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 Zoledronic acid Teva Pharma oppbevares

Legen din, apoteket eller sykepleier vet hvordan Zoledronic acid Teva Pharma skal oppbevares riktig.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og posen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Etter at posen er åpnet, er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk vist i 24 timer ved 2 til 8 °C og 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, er oppbevaringstid under bruk og forhold før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C. Oppløsning som har vært oppbevart i kjøleskap skal tempereres til romtemperatur før administrering.
- 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 Pharma

- Virkestoffet er zoledronsyre. Én pose inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat). Hver ml oppløsning inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zoledronic acid Teva Pharma ser ut og innholdet i pakningen

Zoledronic acid Teva Pharma er en klar og fargeløs oppløsning. Det leveres i en polyolefin/styrenetylen-butylen (SEB) folie pose med en folie ytterpose. Hver pose inneholder 100 ml oppløsning. Det leveres i multipakning med 5 eller 10 bager.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

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

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

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

Malta

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvordan tilberede og administrere Zoledronic acid Teva Pharma

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusjonsvæske er bruksklar.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning fri for partikler og misfarging skal brukes. Zoledronic acid Teva Pharma må ikke blandes med eller gis intravenøst sammen med andre legemidler og må gis i en separat infusjonsslange med konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter. Zoledronic acid Teva Pharma må ikke komme i kontakt med oppløsninger som inneholder kalsium. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap, må tempereres til romtemperatur før administrering. Aseptiske teknikker må følges ved tilberedning av infusjonen. Infusjonen må gjennomføres i henhold til standard medisinsk praksis.

Oppbevaring av Zoledronic acid Teva Pharma

- Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og posen etter EXP.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.

Etter at posen er åpnet, er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 24 timer ved 2 til 8 °C og 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes straks, er oppbevaringstid under bruk og forhold før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C.