

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning i flaskor

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer, inklusive de som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma.

Behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer.

Behandling av Pagets sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Patienterna måste vara väl hydrerade före administrering av zoledronsyra. Detta är särskilt viktigt för äldre och för patienter som får behandling med diuretika.

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med zoledronsyra-administreringen.

Osteoporos

För behandling av post-menopausal osteoporos, osteoporos hos män och behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider är den rekommenderade dosen en dos av 5 mg zoledronsyra som intravenös infusion administrerad en gång per år.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av zoledronsyra för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

För patienter som nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att infusionen med zoledronsyra ges åtminstone två veckor efter att höftfrakturen åtgärdats (se avsnitt 5.1). Hos patienter som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att en laddningsdos mellan 50 000 till 125 000 IE av vitamin D ges oralt eller via intramuskulär administrering före den första zoledronsyra-infusionen.

Pagets sjukdom

För behandling av Pagets sjukdom: zoledronsyra skall endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av Pagets sjukdom. Rekommenderad dos är en engångsdos 5 mg zoledronsyra som intravenös infusion. Till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att ett tillägg av kalcium motsvarande åtminstone 500 mg elementärt kalcium ges 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter zoledronsyra-administreringen (se avsnitt 4.4).

Upprepad behandling av Pagets sjukdom. Efter initial behandling av Pagets sjukdom med zoledronsyra observerades en långvarig remissionsperiod hos de patienter som svarade på behandlingen. Upprepad behandling av patienter som fått återfall består av ytterligare en intravenös infusion av zoledronsyra efter en period av ett år eller mer från den första behandlingen. Det finns begränsade data från upprepad behandling av Pagets sjukdom (se avsnitt 5.1).

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med kreatininclearance $\geq$ 35 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre ($\geq$ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig eftersom biotillgänglighet, distribution och eliminering är lika hos äldre och yngre personer.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för zoledronsyra för barn och ungdom under 18 år har inte fastställts. . Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Intravenös användning

Zoledronsyra (5 mg i 100 ml färdig infusionslösning) administreras intravenöst via en infusions slang med luftkammare och med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. För information om infusion av zoledronsyra, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan bisfosfonat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med hypokalcemi (se avsnitt 4.4)
- Gravyt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance <35 ml/min (se avsnitt 4.4).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Njurfunktion

Användning av zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <35 ml/min) på grund av en ökad risk för njursvikt i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra (se avsnitt 4.8), framförallt hos patienter med tidigare känd njurfunktionsnedsättning eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling (se avsnitt 4.5) eller dehydrering som inträffat efter administrering av zoledronsyra. Nedsatt njurfunktion har observerats hos patienter efter en engångsadministrering. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys eller med fatal utgång har inträffat hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion eller med någon av de riskfaktorer som beskrivs ovan.

Följande försiktighetsåtgärder ska beaktas i syfte att minska risken för renala biverkningar:

- Kreatininclearance bör beräknas baserat på faktisk kroppsvikt med användning av Cockcroft-Gaultformeln före varje dos av zoledronsyra.
- Övergående förhöjning av serumkreatinin kan vara högre hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion.
- Regelbunden kontroll av serumkreatinin ska övervägas hos riskpatienter.
- Zoledronsyra ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen (se avsnitt 4.5).
- Patienterna, framförallt äldre patienter och de som behandlas med diuretika, måste vara väl hydrerade före administrering av zoledronsyra.
- En engångsdos zoledronsyra ska inte överstiga 5 mg och infusionstiden ska vara minst 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Hypokalcemi

Hypokalcemi måste behandlas genom intag av tillräckliga doser kalcium och vitamin D innan behandling med zoledronsyra påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen måste även behandlas effektivt (t.ex. minskad mängd paratyroideahormon, bristfällig absorption av kalcium från tarmen). Läkare bör överväga klinisk kontroll av dessa patienter.

Pagets sjukdom karakteriseras av ökad benomsättning. På grund av att zoledronsyra har snabbt insättande effekt på benomsättningen, kan övergående hypokalcemi, ibland symptomatisk, utvecklas. Denna är ofta svårast under de första 10 dagarna efter infusionen av zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med zoledronsyra-administreringen. Dessutom, till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att tillägg ges av kalcium motsvarande 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter zoledronsyra-administreringen (se avsnitt 4.2).

Patienterna skall informeras om symptomen på hypokalcemi och kontrolleras på lämpligt sätt under tiden denna risk kvarstår. Kontroll av serumkalcium före infusion av zoledronsyra rekommenderas för patienter med Pagets sjukdom.

Svår skelett- och ledsmärta och/eller muskelsmärta vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med bisfosfonater, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken (ONJ)

Osteonekros i käken har rapporterats hos patienter som fått behandling med zoledronsyra. Många av fallen har satts i samband med tandläkarbehandling såsom tandutdragning. Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtida riskfaktorer (t.ex. cancer, cytostatikabehandling, antiangiogena läkemedel, kortikosteroider, dålig munhygien). Under behandling bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under behandlingen med bisfosfonater kan

oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger indikation om att utsättning av bisfosfonater skulle minska risken för osteonekros i käken. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör vara vägledande för behandlingsstrategin för varje enskild patient baserat på en individuell risk/nyttabedömning.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Allmänt

Andra produkter som innehåller zoledronsyra som aktivt ämne finns för användning vid onkologiska indikationer. Patienter som behandlas med Zoledronic acid Teva Generics ska inte behandlas med sådana produkter eller med någon annan bisfosfonat samtidigt, då den kombinerade effekten av dessa ämnen ej är känd.

Incidensen av symptom inom de tre första dagarna efter administrering av Zoledronic acid Teva Generics kan minskas genom intag av paracetamol eller ibuprofen kort efter administrering av Zoledronic acid Teva Generics.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dvs. är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. Zoledronsyra metaboliseras inte systemiskt och påverkar inte humana cytochrom P450-enzymerna in vitro (se avsnitt 5.2). Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bortträngnings-interaktioner med läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolik.

Zoledronsyra elimineras genom renal utsöndring. Försiktighet skall iakttas då zoledronsyra administreras tillsammans med läkemedel som har en betydande inverkan på njurfunktionen (t ex aminoglykosider eller diuretika, vilka kan ge dehydrering) (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan systemisk exponering öka av samtidigt administrerade läkemedel vilka primärt utsöndras via njuren.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zoledronsyra är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat på reproduktionstoxikologiska effekter inklusive missbildningar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Amning

Zoledronsyra är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är okänt om zoledronsyra passerar över i bröstmjolk.

Fertila kvinnor

Zoledronsyra rekommenderas inte för kvinnor i fertil ålder.

Fertilitet

Zoledronsyra studerades i råttor för utvärdering av potentiella effekter på fertiliteten hos moderdjur och F1-generationen. Resultatet blev överdrivna farmakologiska effekter vilka ansågs relaterade till substansens hämning av skeletal kalciummobilisering, vilket resulterar i periparturient hypokalcemi, en klasseffekt av bisfosfonater, dystoki och studien avbröts i förtid. Dessa resultat omintetgjorde bestämning av zoledronsyra definitiva effekt på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zoledronic acid Teva Generics har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar, såsom yrsel, kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, men inga studier har utförts med zoledronsyra avseende denna effekt.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den totala procenten av patienter, vilka upplevde biverkningar var 44,7 %, 16,7 % och 10,2 % efter respektive den första, andra och tredje infusionen. Incidensen av individuella biverkningar efter den första infusionen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensaliknande symptom (6,7 %), artralgi (4,8 %) och huvudvärk (5,1 %). Incidensen av dessa biverkningar minskade märkbart vid fortsatta årliga doser av zoledronsyra. De flesta av dessa biverkningar uppträder inom de tre första dagarna efter att zoledronsyra administrerats. De flesta av dessa biverkningar var milda till måttliga och upphörde inom 3 dagar efter att de började. Andelen procent av patienter som upplevde biverkningar efter infusion var lägre i en mindre studie (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % efter respektive första, andra och tredje infusionen), där profylax mot dessa biverkningar användes.

I HORIZON – Pivotal Fracture studien [PFT] (se avsnitt 5.1) var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som behandlades med zoledronsyra respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer som rapporterades som allvarlig biverkan var förhöjd hos patienter som erhöll zoledronsyra (1,3 %) (51 av 3 862) jämfört med patienter som erhöll placebo (0,6 %) (22 av 3 852). Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer är okänd. I osteoporosprövningarna (PFT, HORIZON Recurrent Fracture Trial (RFT)) var den poolade incidensen av förmaksflimmer jämförbar mellan zoledronsyra (2,6 %) och placebo (2,1 %). För förmaksflimmer rapporterades som allvarliga biverkningar var den poolade incidensen 1,3 % för zoledronsyra och 0,8 % för placebo.

Biverkningstabell

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MedRA. Frekvensområden definieras enligt följande vedertagna definition: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Infektioner och infestationer	<i>Mindre vanliga</i>	Influensa, nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanliga</i>	Anemi

Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive sällsynta fall av bronkkonstriktion, urtikaria och angioödem samt mycket sällsynta fall av anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Hypokalcemi* Anorexi, minskad aptit
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga</i>	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Huvudvärk, yrsel Letargi, parestesi, dåsigheit, darningar, synkopé, dysgeusi
Ögon	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Sällsynta</i> <i>Ingen känd frekvens**</i>	Okulär hyperemi Konjunktivit, ögonsmärta Uveit, episklerit, irit Sklerit och orbital inflammation
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga</i>	Svindel
Hjärtat	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Förmaksflimmer Hjärtklappning
Blodkär	<i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens**</i>	Hypertoni, rodnad Hypotension (vissa patienter hade underliggande riskfaktorer)
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	<i>Mindre vanliga</i>	Hosta, dyspné
Magtarmkanalen	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Illamående, kräkningar, diarré Dyspepsi, magsmärta i övre delen av buken, magsmärta, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, esofagit, tandvärk, gastrit [#]
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga</i>	Utslag, hyperhidros, klåda, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Sällsynta</i> <i>Ingen känd frekvens**</i>	Myalgi, artralgi, skelettsmärta, rygg smärta, smärta i extremiteter Nacksmärta, muskelstelhet, svullna leder, muskelspasmer, axelsmärta, muskuloskeletal bröstorgssmärta, muskel- och skelettsmärta, stelhet i leder, artrit, muskelsvaghet Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer† (bisfosfonat klassbiverkning) Osteonekros i känen (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens**</i>	Förhöjt serumkreatinin, pollakisuri, proteinuri Nedsatt njurfunktion. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys och sällsynta fall med fatal utgång har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering efter infusion (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga</i> <i>Vanliga</i>	Feber Influensaliknande symptom, rysningar, trötthet, asteni, smärta, svaghet, reaktion

	<i>Mindre vanliga</i>	vid infusionsstället Perfert ödem, törst, akutfasreaktion, bröstsmärta som inte kommer från hjärtat
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Dehydrering sekundärt till symtom som uppträtt efter dosering såsom feber, kräkningar och diarré
Undersökningar	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Ökat C-reaktivt protein Minskad kalciummängd i blodet

Observerats hos patienter som samtidigt tagit kortikosteroider

* Endast vanlig vid Pagets sjukdom.

** Baserat på rapporter efter marknadsföring. Frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data.

† Rapporterat efter marknadsföring.

Beskrivning av valda biverkningar

Klasseffekter:

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har satts i samband nedsatt njurfunktion, vilket visat sig som försämrad njurfunktion (dvs ökad halt av serumkreatinin) och i sällsynta fall akut njursvikt. Försämrad njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller ytterligare riskfaktorer (t ex hög ålder, cancerpatienter som får kemoterapi, samtidig medicinering med nefrotiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling, svår dehydrering, etc), av vilka majoriteten erhöll en dos på 4 mg var 3-4:e vecka, men detta har observerats hos patienter efter en engångsdos.

I en klinisk studie avseende osteoporos, var ändringen i kreatininclearance (årligen kontrollerad innan dostillfället) och incidensen av njursvikt och nedsatt njurfunktion jämförbar för både de zoledronsyra och placebobehandlade grupperna under tre år. En övergående höjning av serumkreatinin observerades inom 10 dagar hos 1,8 % av de zoledronsyra behandlade patienterna jämfört med 0,8 % av de placebobehandlade patienterna.

Hypokalcemi

I en klinisk studie avseende osteoporos, hade ca 0,2 % av patienterna märkbara sänkningar av serumkalcium nivåerna (mindre än 1,87 mmol/l) efter zoledronsyra administrering. Inga symptomatiska fall av hypokalcemi observerades.

I studier av Pagets sjukdom, observerades symptomatisk hypokalcemi hos ca 1 % av patienterna, vilka alla senare normaliserades.

Grundat på laboratorieundersökning, förelåg övergående asymptomatiska kalciumnivåer under de normala referensintervallet (mindre än 2,10 mmol/l) hos 2,3 % av zoledronsyra behandlade patienter i en stor klinisk studie jämfört med 21 % av de zoledronsyra behandlade patienterna i studierna vid Pagets sjukdom. Frekvensen av hypokalcemi var betydligt lägre vid de följande infusionerna.

Alla patienter erhöll tillräckligt tillägg av vitamin D och kalcium i den postmenopausala osteoporosstudien, studien angående preventionen av kliniska frakturer efter höftfraktur och studierna avseende Pagets sjukdom (se också avsnitt 4.2). I studien för prevention av kliniska frakturer efter att patienten nyligen fått en höftfraktur, mättes inte vitamin D nivåerna rutinmässigt, men majoriteten av patienterna gavs en laddningsdos av vitamin D före zoledronsyra administrering (se avsnitt 4.2).

Lokal reaktion

I en stor klinisk studie, har lokala reaktioner vid infusionsstället, t.ex rodnad, svullnad och/eller smärta, rapporterats (0,7 %) efter administrering av zoledronsyra.

Osteonekros i käken

Mindre vanliga fall av osteonekros (främst i käken) har rapporterats, huvudsakligen hos cancerpatienter som behandlats med bisfosfonater, inklusive zoledronsyra. Många av dessa patienter hade tecken på lokal infektion inklusive osteomyelit. Huvudparten av rapporterna gäller patienter med cancer som genomgått tandutdragning eller annan oralkirurgi. Det finns många väldokumenterade riskfaktorer för osteonekros i käken bl.a. cancerdiagnos, samtidig läkemedelsbehandling (t.ex. cytostatika, antiangiogena läkemedel, strålbehandling, kortikosteroider) och sjukdomstillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion, tidigare sjukdom i munhålan). Oralkirurgi bör undvikas, eftersom läkningen kan bli fördröjd (se avsnitt 4.4). I en stor klinisk studie med 7 736 patienter, rapporterades osteonekros i käken hos en patient som behandlats med zoledronsyra och en patient som behandlats med placebo. Båda fallen normaliserades.

Atypiska femurfrakturer

Under användning efter marknadsföringen har följande biverkningar rapporterats (frekvens sällsynt): Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klass biverkan).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet av akut överdosering är begränsad. Patienter som har fått större doser än rekommenderat måste kontrolleras noga. Kliniskt betydelsefull hypokalcemi kan eventuellt gå tillbaka genom tillägg av oralt kalcium och/eller en intravenös infusion av kalciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08.

Verkningsmekanism

Zoledronsyra tillhör kategorin kväveinnehållande bisfosfonater, och verkar huvudsakligen på benvävnad. Den hämmar den osteoklastmedierade benresorptionen.

Farmakodynamiska effekter

Den selektiva effekten på skelettet av bisfosfonater härrör från deras höga affinitet till mineraliserad benvävnad.

Det molekylära huvudmålet för zoledronsyra i osteoklasterna är enzymet farnesylpyrofosfatsyntas. Den långa effektdurationen av zoledronsyra kan tillskrivas dess höga bindningsaffinitet till det aktiva stället för farnesylpyrofosfat (FPP) syntas och dess starka bindningsaffinitet till benmineral.

Zoledronsyra-behandling minskar snabbt benomsättningshastigheten från post-menopausala nivåer med det lägsta värdet för resorptionsmarkörer observerat vid 7 dagar och för bennybildningsmarkörer vid 12 veckor. Därefter stabiliseras benmarkörerna inom det pre-menopausala intervallet. Det sker ingen progressiv minskning av benomsättningsmarkörer med årlig upprepad dosering.

Klinisk effekt vid behandling av post-menopausal osteoporos (PFT)

Effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg en gång om året under tre påföljande år visades för post-menopausala kvinnor i (7 736 kvinnor i åldern 65-89 år) med endera : benmineraldensitet (BMD) i lårbenshals med en T-score $\leq -1,5$ och åtminstone två milda eller en måttlig nuvarande kotfraktur(er); eller en BMD i lårbenshals med T-score $\leq -2,5$ med eller utan bevis på nuvarande

kotfraktur. 85 % av patienterna hade inte tidigare behandlats med bisfosfonater. Kvinnor som blev undersökta för incidensen av kotfrakturer erhöll inte samtidig annan behandling för osteoporos, vilket var tillåtet för de kvinnor som undersöktes med avseende på höft – och alla kliniska frakturer. Samtidig annan osteoporosbehandling inkluderade: kalcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men exkluderade andra bisfosfonater. Alla kvinnor erhöll dagligen 1 000 till 1 500 mg av elementärt kalcium samt 400 till 1 200 IE vitamin D tillägg.

Effekt på morfometriska kotfrakturer

Zoledronsyra minskade signifikant incidensen av en eller flera nya kotfrakturer under tre år och så tidigt som vid ett år (se tabell 2)

Tabell 2 Sammanfattning av effekten på kotfrakturer vid 12, 24 och 36 månader

Resultat	Zoledronsyra (%)	Placebo (%)	Absolut minskning av fraktur-incidens % (CI)	Relativ minskning av frakturincidens % (CI)
Åtminstone en ny kotfraktur (0-1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Åtminstone en ny kotfraktur (0-2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Åtminstone en ny kotfraktur (0-3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Patienter i åldrarna 75 år och äldre som behandlades med zoledronsyra visade en 60 % minskning i risk för kotfrakturer jämfört med patienter som erhöll placebo (p <0,0001).

Effekt på höftfrakturer

Zoledronsyra visade en jämn effekt under 3 år, vilket resulterade i en 41 % minskning i risken för höftfrakturer (95 % CI, 17 % till 58 %). Frekvensen av höftfrakturer var 1,44 % för zoledronsyrabehandlade patienter jämfört med 2,49 % för placebobehandlade patienter. Riskreduktionen var 51 % hos bisfosfonatnaiva patienter och 42 % hos patienter som tilläts undergå samtidig osteoporosbehandling.

Effekt på kliniska frakturer

Alla kliniska frakturer verifierades med hjälp av röntgen och/eller kliniska undersökningar. En sammanfattning av resultaten presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Jämförelse av incidensen av viktiga kliniska fraktur- variabler mellan behandlingar under 3 år

Resultat	Zoledronsyra (N=3 875) händelser (%)	Placebo (N=3 861) händelser (%)	Absolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23;42)**
Kliniska vertebrala frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63;86)**
Icke - vertebrala frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-värde <0,001, **p-värde <0,0001				
(1) Exkluderande finger, tå och ansiktsfrakturer				
(2) Inklusive kliniska brösttryggs och kliniska ländryggsfrakturer				

Effekt på benmineraltättheten (BMD)

Zoledronsyra ökade signifikant BMD i ländryggen, höft och distala radius relativt jämfört med placebo vid alla tidpunkter (6, 12, 24 och 36 månader). Behandling med zoledronsyra resulterade i en

6,7 % ökning av BMD i ländryggen, 6,0 % vid total höft, 5,1 % i lårbenshalsen och 3,2 % i distala radius jämfört med placebo under tre år.

Benhistologi

Benbiopsier erhöles från höftbenskammen ett år efter att den tredje årliga dosen hos 152 postmenopausala patienter med osteoporos behandlade med zoledronsyra (N=82) eller placebo (N=70). Histomorfometrisk analys visade en 63 % minskning i benomsättning. Hos patienter som behandlades med zoledronsyra, upptäcktes ingen osteomalaci, benmärgsfibros eller woven bone. Tetracyklmärkning kunde påvisas i alla prov utom i ett av de 82 biopsierna, vilka erhöles från zoledronsyra behandlade patienter. Mikrodatortomografianalys (μ CT) visade en ökad trabekulär benvolym och bevarande av trabekulär benarkitektur hos patienter behandlade med zoledronsyra jämfört med placebo.

Benomsättningsmarkörer

Benspecifika alkaliska fosfataser (BSAP), S-N-terminal propeptid av typ I collagen (PINP) och S-beta-C-telopeptider (b-CTX) värderades i en subgrupp från 517 till 1 246 patienter vid jämna intervall under studien. Behandling med 5 mg zoledronsyra årligen minskade signifikant BSAP med 30 % jämfört med startvärdet vid 12 månader, vilket var 28 % under startvärdet vid 36 månader. PINP var signifikant minskat med 61 % under startvärdet vid 12 månader och var vid 52 % under värdet vid 36 månader. b-CTX var signifikant minskat med 61 % jämfört med startvärdet vid 12 månader och var konstant med 55 % under startvärdet vid 36 månader. Under hela denna tid var nivån av benomsättningsmarkörerna inom det premenopausala intervallet i slutet av varje år. Upprepad dosering resulterade inte i ytterligare reduktion av benomsättningsmarkörerna.

Effekten på kroppslängden

I 3 års- osteoporosstudien mättes kroppslängden årligen med hjälp av stadiometer. Zoledronsyragruppen redovisade ca 2,5 mm mindre längdminskning jämfört med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm ($p < 0,0001$)).

Antal dagar med funktionsnedsättning

Zoledronsyra minskade signifikant medelvärdet av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av ryggsmärta med 17,9 dagar respektive 11,3 dagar jämfört med placebo och minskade signifikant medelvärdet av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av frakturer med 2,9 dagar respektive 0,5 dagar jämfört med placebo (alla $p < 0,01$).

Klinisk effekt vid behandling av osteoporos hos patienter med ökad risk för frakturer efter att nyligen drabbats av höftfraktur (RFT)

Incidensen av kliniska frakturer, inklusive vertebrala-, icke-vertebrala- och höftfrakturer, bedömdes hos 2 127 män och kvinnor i åldern 50-95 år (medelålder 74,5 år) som nyligen (inom 90 dagar) fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, vilka följdes upp i medeltal under 2 år med studieläkemedel. Ungefär 42 % av patienterna hade en BMD i lårbenshalsen med en T-score under -2,5 och cirka 45 % av patienterna hade en T-score högre än -2,5. Zoledronsyra administrerades en gång per år, tills dess att åtminstone 211 patienter i studiepopulationen hade bekräftade kliniska frakturer. Vitamin D nivåerna mättes inte rutinmässigt, men en laddningsdos av vitamin D (50 000 till 125 000 IE peroralt eller via intramuskulär administrering) gavs till majoriteten av patienter 2 veckor före infusion. Alla deltagare erhöles dagligen 1 000 mg till 1 500 mg av elementärt kalcium plus 800 till 1 200 IE av vitamin D tillägg. Nittiofem procent av patienterna fick sin infusion två eller flera veckor efter att deras höftfraktur åtgärdats och mediantiden för infusion var cirka sex veckor efter att höftfrakturen åtgärdats. Den primära effektvariabeln var incidensen av kliniska frakturer under studieperioden.

Effekt på alla kliniska frakturer

Incidenserna för viktiga kliniska frakturvariabler presenteras i tabell 4.

Tabell 4 Jämförelse av incidensen för viktiga kliniska frakturvariabler mellan behandlingar

Resultat	Zoledronsyra	Placebo	Abolut minskning	Relativ risk
----------	--------------	---------	------------------	--------------

	(N=1 065) händelser (%)	(N=1 062) händelser (%)	av frakturhändelser % (CI)	minskning sv frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliniska vertebrala frakturer	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Icke-vertebrala frakturer	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-värde < 0,05, **p-värde < 0,01, (1) exklusive finger, tå och ansiktsfrakturer (2) Inklusive kliniska bröst- och kliniska ländkotsfrakturer				

Studien var inte designad att upptäcka signifikanta skillnader i höftfrakturer, men en trend sågs för minskning av nya höftfrakturer.

Den totala mortaliteten var 10 % (101 patienter) i den zoledronsyra-behandlade gruppen jämfört med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Detta motsvarar en minskning av risken med 28 % för den totala mortaliteten (p=0,01).

Incidensen av fördröjd höftfrakturläkning var jämförbar mellan zoledronsyra (34 [3,2 %]) och placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineraltäteten (BMD)

I HORIZON-RFT studien ökade behandlingen med zoledronsyra BMD i totala höften och i lårbenshalsen i förhållande till behandlingen med placebo vid alla tidpunkter. Behandlingen med zoledronsyra resulterade i en ökning av BMD med 5,4 % i den totala höften och med 4,3 % i lårbenshalsen under 24 månader jämfört med placebo.

Kliniska effekter hos män

I HORIZON-RFT-studien randomiserades 508 män till studien och vid 24 månader uppmättes BMD i 185 patienter. Vid 24 månader observerades en liknande signifikant ökning av BMD med 3,6 % i total höft hos zoledronsyra behandlade patienter jämförbart med effekterna som observerats hos post-menopausala kvinnor i HORIZON-PFT-studien. Studien var inte designad för att ha statistisk power att visa en minskning av kliniska frakturer hos män; incidensen av kliniska frakturer var 7,5 % hos män behandlade med zoledronsyra jämfört med 8,7 % för placebo.

I en annan studie med män (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion av zoledronsyra inte underlägsen veckovis alendronatbehandling när det gäller ändringen i procent av BMD i ländryggen vid månad 24 i förhållande till startvärdet.

Klinisk effekt vid osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

Effekten och säkerheten av zoledronsyra vid behandling och prevention av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider undersöktes i en randomiserad, dubbel-blind, stratifierad, aktivt-kontrollerad multicenterstudie med 833 män och kvinnor i åldern 18-85 år (medelålder för män 56,4 år, för kvinnor 53,5 år) behandlade med > 7,5 mg/dag oralt prednison (eller motsvarande). Patienterna stratifierades med hänsyn till durationen av kortikosteroidanvändning före randomisering (≤ 3 månader jämfört med > 3 månader). Studien pågick under ett år. Patienterna randomiserades antingen till zoledronsyra 5 mg engångsinfusion eller till risedronat 5 mg dagligen peroralt under ett år. Alla deltagare behandlades med 1 000 mg elementärt kalcium samt 400 till 1000 IE vitamin D tillägg per dag. Effekt ansågs föreligga om non-inferiority jämfört med risedronat visades sekvensiellt avseende förändringen i procent av BMD i ländryggen vid 12 månader i förhållande till ursprungsvärdena i subgrupperna för behandling respektive prevention. Majoriteten av patienterna fortsatte med kortikosteroider under det år studien pågick.

Effekt på benmineraltäteten (BMD)

Ökningen av BMD var signifikant högre i den zoledronsyra behandlade gruppen i ländryggen och lårbenshalsen vid 12 månader jämfört med risedronat (alla $p < 0,03$). I subpopulationen av patienter som erhöll kortikosteroider längre än 3 månader före randomiseringen, ökade zoledronsyra BMD i ländryggen med 4,06 % jämfört med 2,71 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,36 %; $p < 0,001$). I den subpopulation av patienter som erhöll kortikosteroider i upp till 3 månader före randomiseringen ökade zoledronsyra BMD i ländryggen med 2,6 % jämfört med 0,64 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,96 %; $p < 0,001$). Studien hade inte statistisk styrka för att påvisa en minskning av kliniska frakturer jämfört med risedronat. Incidensen av frakturer var 8 för zoledronsyra behandlade patienter jämfört med 7 för risedronatbehandlade patienter ($p=0,8055$).

Klinisk effekt vid behandling av Pagets sjukdom

Zoledronsyra har studerats på manliga och kvinnliga patienter över 30 år med i första hand mild till måttlig Pagets bensjukdom (alkalisk fosfatasnivå i serum 2,6–3,0 gånger (median) övre gränsen för det åldersspecifika, normala referensintervallet, vid studiestart) bekräftad med röntgen.

Effekten av en infusion med 5 mg zoledronsyra jämfört med dagliga doser av 30 mg risedronat administrerat i 2 månader visades i två studier på 6 månader. Efter 6 månader visade zoledronsyra 96 % (169/176) terapeutiskt svar och 89 % (156/176) och alkaliska fosfater i serum (SAP) normalisering jämfört med 74 % (127/171) och 58 % (99/171) för risedronat (alla $p < 0,001$).

I poolade resultat, observerades för zoledronsyra och risedronat vid 6 månader liknande minskning av svårighetsgrad av smärta och smärtpåverkan i förhållande till utgångsläget.

Patienter som bedömdes ha svarat kliniskt vid slutet av huvudsstudien på 6 månader fick ingå i en förlängd uppföljningsperiod. Av 153 patienter behandlade med zoledronsyra och 115 patienter med risedronat, som deltog i den förlängda observationsstudien, efter en uppföljningsperiod på 3,8 år (medel) från dostillfället, var andelen patienter som avslutade den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepade behandling (klinisk bedömning) högre för risedronat (48 patienter, eller 41,7 %) jämfört med zoledronsyra (11 patienter, eller 7,2 %). Den genomsnittliga tiden från första behandlingsdosen tills att patienten avbröt den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepade behandling av Pagets sjukdom var längre för zoledronsyra (7,7 år) jämfört med risedronat (5,1 år).

Sex patienter som uppnådde terapeutiskt svar 6 månader efter behandling med zoledronsyra och som senare drabbades av återfall under den förlängda uppföljningsperioden behandlades med zoledronsyra efter i genomsnitt 6,5 år från första till uppföljande behandling. Fem av de 6 patienterna hade SAP inom det normala intervallet vid månad 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologisk analys gjordes på 7 patienter med Pagets sjukdom 6 månader efter behandling med 5 mg zoledronsyra. Benbiopsin visade ben av normal kvalitet utan tecken på försämrade benuppbbyggnad eller mineraliseringsdefekter. Resultatet överensstämde med det som de biokemiska markörerna visade beträffande normalisering av benomsättningen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehåller zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för Pagets sjukdom, osteoporos hos post-menopausala kvinnor med ökad risk för frakturer, osteoporos hos män med ökad risk för frakturer och förebyggande av kliniska frakturer efter höftfraktur hos män och kvinnor (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Engångs- och flergångsdoser, administrerade som 5- eller 15-minuters infusion av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra, till 64 patienter, gav följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos.

Distribution

Efter påbörjad infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av aktiv substans snabbt och uppnår sitt maximala värde vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till < 10 % av maxvärdet efter 4 timmar och < 1 % av maxvärdet efter 24 timmar. En långvarig period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande 0,1 % av maxvärdet.

Eliminering

Intravenöst administrerad zoledronsyra elimineras i en process bestående av tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med α - och β -halveringstider på 0,24 ($t_{1/2\alpha}$) respektive 1,87 timmar ($t_{1/2\beta}$), följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar ($t_{1/2\gamma}$). Det förekom ingen ackumulation av den aktiva substansen i plasma efter upprepade doser administrerade var tjugotonde dag. De tidiga dispositionsfaserna (α och β med längre $t_{1/2}$) representerar sannolikt snabbt upptag i benet och utsöndring via njurarna.

Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns 39 ± 16 % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Detta upptag i ben är gemensamt för samtliga bisfosfonater och är förmodligen beroende på den strukturella likheten med pyrofosfat. Liksom för andra bisfosfonater är zoledronsyrans retentionstid i ben mycket lång. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Total clearance är $5,04 \pm 2,5$ l/timme, oberoende av dos och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Variationen i zoledronsyrans plasmaclearance mellan och inom individer var 36 % respektive 34 %. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronsyrakoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts med zoledronsyra. Eftersom zoledronsyra inte metaboliseras hos människa och har visat sig ha liten eller ingen förmåga som direktverkande och/eller irreversibel metabolism-beroende hämmare av P450-enzymen är det inte troligt att zoledronsyra minskar metabolisk clearance av substanser som metaboliseras via cytokrom P450-enzymsystemet. Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bindningen är oberoende av koncentrationen. Displacementinteraktioner av läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolika.

Speciella patientgrupper (se avsnitt 4.2)

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där renalt clearance motsvarar 75 ± 33 % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på 84 ± 29 ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. En liten ökning av $AUC_{(0-24hr)}$, cirka 30–40 %, observerades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Läkemedlet ackumuleras ej vid upprepade doser oavsett njurfunktion. Härav dras slutsatsen att dosjustering av zoledronsyra hos patienter med lätt ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion ner till ett kreatininclearance på 35 ml/min inte är nödvändig. Användning av zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <35 ml/min) på grund av en ökad risk för njursvikt i denna patientgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos mus och 0,6 mg/kg hos rått. En enstaka dos på 1,0 mg/kg (sex gånger högre än rekommenderad terapeutisk exponering, AUC, hos människa), administrerades under 15 minuter till hund. Denna dos tolererades väl utan några renala effekter.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Den renala tolererbarheten av zoledronsyra fastställdes i intravenösa infusionsstudier på råtta, som erhöll 0,6 mg/kg som 15-minuters infusioner var tredje dag, sex gånger totalt (en kumulativ dos som motsvarar AUC-nivåer på cirka 6 gånger den humana terapeutiska exponeringen) och till hund, som gavs fem 15-minuters infusioner på 0,25 mg/kg administrerat med två till tre veckors intervall (en kumulativ dos som motsvarar 7 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa), vilka tolererades väl. I de intravenösa bolusstudierna avtog tolererbarheten med studieperiodens längd: 0,2 och 0,02 mg/kg dagligen tolererades väl i 4 veckor av råtta respektive hund men endast 0,01 mg/kg och 0,005 mg/kg av råtta respektive hund då det administrerats i 52 veckor.

Längre tids upprepad administrering vid kumulativ exponering som mer än väl överskred den beräknade, humana, maximala exponeringen gav toxikologiska effekter på andra organ, inkluderande magtarmkanal och lever samt vid det intravenösa administrationsstället. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd. Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primärt spongöst ben i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Reproduktionstoxicitet

Teratologistudier har utförts på två djurarter båda med subkutan administrering. Zoledronsyra var teratogen på råtta vid doser $\geq 0,2$ mg/kg vilket visade sig som missbildningar på yttre och inre organ samt skelettmissbildningar. Dystoci observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) som studerades på råtta. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller embryo/fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet vid dosen 0,1 mg/kg beroende på reducerad kalciumnivå i serum.

Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagen i de mutagenicitetstest som utfördes. Karcinogenicitetstest gav inga hållpunkter för någon karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml injektionsflaska med zoledronsyra, dvs. i huvudsak "natriumfritt".

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Läkemedlet får inte blandas eller ges intravenöst med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 2 °C - 8°C och vid 25°C.

Från mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C - 8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cyklisk Olefin Polymer (COP) plastflaska, försluten med en klorbutyl/butylgummipropp och aluminiumkapsyl försedd med lila plast snäpplock.

Varje flaska innehåller 100 ml lösning.

Zoledronic acid Teva Generics tillhandahålls i förpackningar om 1, 5 eller 10 flaskor.

Förpackningsstorlekarna om 5 och 10 flaskor är endast tillgängliga som multipelförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar. Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning skall användas. Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen skall ske under aseptiska förhållanden.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

01/04/2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning i påsar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje påse innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer, inklusive de som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma.

Behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer.

Behandling av Pagets sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Patienterna måste vara väl hydrerade före administrering av zoledronsyra. Detta är särskilt viktigt för äldre och för patienter som får behandling med diuretika.

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med zoledronsyra-administreringen.

Osteoporos

För behandling av post-menopausal osteoporos, osteoporos hos män och behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider är den rekommenderade dosen en dos av 5 mg zoledronsyra som intravenös infusion administrerad en gång per år.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av zoledronsyra för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

För patienter som nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att infusionen med zoledronsyra ges åtminstone två veckor efter att höftfrakturen åtgärdats (se avsnitt 5.1). Hos patienter som nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att en laddningsdos mellan 50 000 till 125 000 IE av vitamin D ges oralt eller via intramuskulär administrering före den första zoledronsyra-infusionen.

Pagets sjukdom

För behandling av Pagets sjukdom: zoledronsyra skall endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av Pagets sjukdom. Rekommenderad dos är en engångsdos 5 mg zoledronsyra som intravenös infusion. Till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att ett tillägg av kalcium motsvarande åtminstone 500 mg elementärt kalcium ges 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter zoledronsyra-administreringen (se avsnitt 4.4).

Upprepad behandling av Pagets sjukdom. Efter initial behandling av Pagets sjukdom med zoledronsyra observerades en långvarig remissionsperiod hos de patienter som svarade på behandlingen. Upprepad behandling av patienter som fått återfall består av ytterligare en intravenös infusion av zoledronsyra 5 mg efter en period av ett år eller mer från den första behandlingen. Det finns begränsade data från upprepad behandling av Pagets sjukdom (se avsnitt 5.1).

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med kreatininclearance ≥ 35 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig eftersom biotillgänglighet, distribution och eliminering är lika hos äldre och yngre personer.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för zoledronsyra hos barn och ungdom under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Intravenös användning

Zoledronsyra (5 mg i 100 ml färdig infusionslösning) administreras intravenöst via en infusions slang med luftkammare och med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. För information om infusion av zoledronsyra, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan bisfosfonat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med hypokalcemi (se avsnitt 4.4)
- Gravyt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance <35 ml/min (se avsnitt 4.4).
- Gravitet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Njurfunktion

Användning av zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <35 ml/min) på grund av en ökad risk för njursvikt i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra (se avsnitt 4.8), framförallt hos patienter med tidigare känd njurfunktionsnedsättning eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling (se avsnitt 4.5) eller dehydrering som inträffat efter administrering av zoledronsyra. Nedsatt njurfunktion har observerats hos patienter efter en engångsadministrering. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys eller med fatal utgång har inträffat hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion eller med någon av de riskfaktorer som beskrivs ovan.

Följande försiktighetsåtgärder ska beaktas i syfte att minska risken för renala biverkningar:

- Kreatininclearance bör beräknas baserat på faktisk kroppsvikt med användning av Cockcroft-Gaultformeln före varje dos av zoledronsyra.
- Övergående förhöjning av serumkreatinin kan vara högre hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion.
- Regelbunden kontroll av serumkreatinin ska övervägas hos riskpatienter.
- Zoledronsyra ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen (se avsnitt 4.5).
- Patienterna, framförallt äldre patienter och de som behandlas med diuretika, måste vara väl hydrerade före administrering av zoledronsyra.
- En engångsdos zoledronsyra ska inte överstiga 5 mg och infusionstiden ska vara minst 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Hypokalcemi

Hypokalcemi måste behandlas genom intag av tillräckliga doser kalcium och vitamin D innan behandling med zoledronsyra påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen måste även behandlas effektivt (t.ex. minskad mängd paratyroideahormon, bristfällig absorption av kalcium från tarmen). Läkare bör överväga klinisk kontroll av dessa patienter.

Pagets sjukdom karakteriseras av ökad benomsättning. På grund av att zoledronsyra har snabbt insättande effekt på benomsättningen, kan övergående hypokalcemi, ibland symptomatisk, utvecklas. Denna är ofta svårast under de första 10 dagarna efter infusionen av zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med zoledronsyra-administreringen. Dessutom, till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att tillägg ges av kalcium motsvarande 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter zoledronsyra-administreringen (se avsnitt 4.2).

Patienterna skall informeras om symptomen på hypokalcemi och kontrolleras på lämpligt sätt under tiden denna risk kvarstår. Kontroll av serumkalcium före infusion av zoledronsyra rekommenderas för patienter med Pagets sjukdom.

Svår skelett- och ledsmärta och/eller muskelsmärta vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med bisfosfonater, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken (ONJ)

Osteonekros i käken har rapporterats hos patienter som fått behandling med zoledronsyra. Många av fallen har satts i samband med tandläkarbehandling såsom tandutdragning. Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtida riskfaktorer (t.ex. cancer, cytostatikabehandling, antiangiogena läkemedel, kortikosteroider, dålig munhygien). Under behandling bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under behandlingen med bisfosfonater kan oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga

tillgängliga data som ger indikation om att utsättning av bisfosfonater skulle minska risken för osteonekros i käken. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör vara vägledande för behandlingsstrategin för varje enskild patient baserat på en individuell risk/nyttabedömning.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Allmänt

Andra produkter som innehåller zoledronsyra som aktivt ämne finns för användning vid onkologiska indikationer. Patienter som behandlas med zoledronsyra ska inte behandlas med sådana produkter eller med någon annan bisfosfonat samtidigt, då den kombinerade effekten av dessa ämnen ej är känd.

Incidensen av symptom inom de tre första dagarna efter administrering av zoledronsyra kan minskas genom intag av paracetamol eller ibuprofen kort efter administrering av zoledronsyra.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dvs. är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. Zoledronsyra metaboliseras inte systemiskt och påverkar inte humana cytokrom P450-enzymen *in vitro* (se avsnitt 5.2). Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bortträngnings-interaktioner med läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolik.

Zoledronsyra elimineras genom renal utsöndring. Försiktighet skall iakttas då zoledronsyra administreras tillsammans med läkemedel som har en betydande inverkan på njurfunktionen (t ex aminoglykosider eller diuretika, vilka kan ge dehydrering) (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan systemisk exponering öka av samtidigt administrerade läkemedel vilka primärt utsöndras via njuren.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zoledronsyra är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat på reproduktionstoxikologiska effekter inklusive missbildningar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Amning

Zoledronsyra är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är inte känt om zoledronsyra passerar över i bröstmjolk.

Fertila kvinnor

Zoledronsyra rekommenderas inte för kvinnor i fertil ålder.

Fertilitet

Zoledronsyra studerades i råttor för utvärdering av potentiella effekter på fertiliteten hos moderdjur och F1-generationen. Resultatet blev överdrivna farmakologiska effekter vilka ansågs relaterade till substansens hämning av skeletal kalciummobilisering, vilket resulterar i periparturient hypokalcemi, en klasseffekt av bisfosfonater, dystoki och studien avbröts i förtid. Dessa resultat omintetgjorde bestämning av zoledronsyra definitiva effekt på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zoledronic acid Teva Generics har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar, såsom yrsel, kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, men inga studier har utförts med zoledronsyraavseende denna effekt.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den totala procenten av patienter, vilka upplevde biverkningar var 44,7 %, 16,7 % och 10,2 % efter respektive den första, andra och tredje infusionen. Incidensen av individuella biverkningar efter den första infusionen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensaliknande symptom (6,7 %), artralgi (4,8 %) och huvudvärk (5,1 %). Incidensen av dessa biverkningar minskade märkbart vid fortsatta årliga doser av zoledronsyra. De flesta av dessa biverkningar uppträder inom de tre första dagarna efter att zoledronsyra administrerats. De flesta av dessa biverkningar var milda till måttliga och upphörde inom 3 dagar efter att de började. Andelen procent av patienter som upplevde biverkningar efter infusion var lägre i en mindre studie (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % efter respektive första, andra och tredje infusionen), där profylax mot dessa biverkningar användes.

I HORIZON – Pivotal Fracture studien [PFT] (se avsnitt 5.1) var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som behandlades med zoledronsyra respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer som rapporterades som allvarlig biverkan var förhöjd hos patienter som erhöll zoledronsyra (1,3 %) (51 av 3 862) jämfört med patienter som erhöll placebo (0,6 %) (22 av 3 852). Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer är okänd. I osteoporosprövningarna (PFT, HORIZON Recurrent Fracture Trial (RFT)) var den poolade incidensen av förmaksflimmer jämförbar mellan zoledronsyra (2,6 %) och placebo (2,1 %). För förmaksflimmer rapporterades som allvarliga biverkningar var den poolade incidensen 1,3 % för zoledronsyra och 0,8 % för placebo.

Biverkningstabell

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MeDRA. Frekvensområden definieras enligt följande vedertagna definition: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Infektioner och infestationer	<i>Mindre vanliga</i>	Influensa, nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanliga</i>	Anemi
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive sällsynta fall av bronkkonstriktion,

		urtikaria och angioödem samt mycket sällsynta fall av anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Vanliga Mindre vanliga	Hypokalcemi* Anorexi, minskad aptit
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk, yrsel Letargi, parestesi, dåsigheit, darrningar, synkopé, dysgeusi
Ögon	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens**	Okulär hyperemi Konjunktivit, ögonsmärta Uveit, episklerit, irit Sklerit och orbital inflammation
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel
Hjärtat	Vanliga Mindre vanliga	Förmaksflimmer Hjärtklappning
Blodkärl	Mindre vanliga Ingen känd frekvens**	Hypertoni, rodnad Hypotension (vissa patienter hade underliggande riskfaktorer)
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	Mindre vanliga	Hosta, dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga	Illamående, kräkningar, diarré Dyspepsi, magsmärtor i övre delen av buken, magsmärtor, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, esofagit, tandvärk, gastrit [#]
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, hyperhidros, klåda, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens**	Myalgi, artralgi, skelettsmärta, ryggsmärta, smärta i extremiteter Nacksmärta, muskelstelhet, svullna leder, muskelspasmer, axelsmärta, muskuloskeletala bröstorgssmärta, muskel- och skelettsmärta, stelhet i leder, artrit, muskelsvaghet Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer† (bisfosfonat klassbiverkning) Osteonekros i känen (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga Ingen känd frekvens**	Förhöjt serumkreatinin, pollakisuri, proteinuri Nedsatt njurfunktion. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys och sällsynta fall med fatal utgång har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering efter infusion (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Feber Influensaliknande symptom, rysningar, trötthet, asteni, smärta, svaghet, reaktion vid infusionsstället Perfert ödem, törst, akutfasreaktion,

	<i>Ingen känd frekvens**</i>	bröstsmärta som inte kommer från hjärtat Dehydrering sekundärt till symtom som uppträtt efter dosering såsom feber, kräkningar och diarré
Undersökningar	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Ökat C-reaktivt protein Minskad kalciummängd i blodet

Observerats hos patienter som samtidigt tagit kortikosteroider

* Endast vanlig vid Pagets sjukdom.

** Baserat på rapporter efter marknadsföring. Frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data.

† Rapporterat efter marknadsföring.

Beskrivning av valda biverkningar

Klasseffekter:

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har satts i samband nedsatt njurfunktion, vilket visat sig som försämrad njurfunktion (dvs ökad halt av serumkreatinin) och i sällsynta fall akut njursvikt. Försämrad njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller ytterligare riskfaktorer (t ex hög ålder, cancerpatienter som får kemoterapi, samtidig medicinering med nefrotiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling, svår dehydrering, etc), av vilka majoriteten erhöll en dos på 4 mg var 3-4:e vecka, men detta har observerats hos patienter efter en engångsdos.

I en klinisk studie avseende osteoporos, var ändringen i kreatininclearance (årligen kontrollerad innan dostillfället) och incidensen av njursvikt och nedsatt njurfunktion jämförbar för både de zoledronsyra och placebobehandlade grupperna under tre år. En övergående höjning av serumkreatinin observerades inom 10 dagar hos 1,8 % av de zoledronsyra behandlade patienterna jämfört med 0,8 % av de placebobehandlade patienterna.

Hypokalcemi

I en klinisk studie avseende osteoporos, hade ca 0,2 % av patienterna märkbara sänkningar av serumkalcium nivåerna (mindre än 1,87 mmol/l) efter zoledronsyra administrering. Inga symptomatiska fall av hypokalcemi observerades.

I studier av Pagets sjukdom, observerades symptomatisk hypokalcemi hos ca 1 % av patienterna, vilka alla senare normaliserades.

Grundat på laboratorieundersökning, förelåg övergående asymptomatiska kalciumnivåer under de normala referensintervallet (mindre än 2,10 mmol/l) hos 2,3 % av zoledronsyra behandlade patienter i en stor klinisk studie jämfört med 21 % av de zoledronsyrabehandlade patienterna i studierna vid Pagets sjukdom. Frekvensen av hypokalcemi var betydligt lägre vid de följande infusionerna.

Alla patienter erhöll tillräckligt tillägg av vitamin D och kalcium i den postmenopausala osteoporosstudien, studien angående preventionen av kliniska frakturer efter höftfraktur och studierna avseende Pagets sjukdom (se också avsnitt 4.2). I studien för prevention av kliniska frakturer efter att patienten nyligen fått en höftfraktur, mättes inte vitamin D nivåerna rutinmässigt, men majoriteten av patienterna gavs en laddningsdos av vitamin D före zoledronsyra administrering (se avsnitt 4.2).

Lokal reaktion

I en stor klinisk studie, har lokala reaktioner vid infusionsstället, t.ex rodnad, svullnad och/eller smärta, rapporterats (0,7 %) efter administrering av zoledronsyra.

Osteonekros i käken

Mindre vanliga fall av osteonekros (främst i käken) har rapporterats, huvudsakligen hos cancerpatienter som behandlats med bisfosfonater, inklusive zoledronsyra. Många av dessa patienter hade tecken på lokal infektion inklusive osteomyelit. Huvudparten av rapporterna gäller patienter med

cancer som genomgått tandutdragning eller annan oralkirurgi. Det finns många väldokumenterade riskfaktorer för osteonekros i käken bl.a. cancerdiagnos, samtidig läkemedelsbehandling (t.ex. cytostatika, antiangiogena läkemedel, strålbehandling, kortikosteroider) och sjukdomstillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion, tidigare sjukdom i munhålan). Oralkirurgi bör undvikas eftersom läkningen kan bli fördröjd (se avsnitt 4.4). I en stor klinisk studie med 7 736 patienter, rapporterades osteonekros i käken hos en patient som behandlats med zoledronsyra och en patient som behandlats med placebo. Båda fallen normaliserades.

Atypiska femurfrakturer

Under användning efter marknadsföringen har följande biverkningar rapporterats (frekvens sällsynt): Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klass biverkan).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet av akut överdosering är begränsad. Patienter som har fått större doser än rekommenderat måste kontrolleras noga. Kliniskt betydelsefull hypokalcemi kan eventuellt gå tillbaka genom tillägg av oralt kalcium och/eller en intravenös infusion av kalciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08.

Verkningsmekanism

Zoledronsyra tillhör kategorin kväveinnehållande bisfosfonater, och verkar huvudsakligen på benvävnad. Den hämmar den osteoklastmedierade benresorptionen.

Farmakodynamiska effekter

Den selektiva effekten på skelettet av bisfosfonater härrör från deras höga affinitet till mineraliserad benvävnad.

Det molekylära huvudmålet för zoledronsyra i osteoklasterna är enzymet farnesylpyrofosfatsyntas. Den långa effektdurationen av zoledronsyra kan tillskrivas dess höga bindningsaffinitet till det aktiva stället för farnesylpyrofosfat (FPP) syntas och dess starka bindningsaffinitet till benmineral.

Zoledronsyrabehandling minskar snabbt benomsättningshastigheten från post-menopausala nivåer med det lägsta värdet för resorptionsmarkörer observerat vid 7 dagar och för bennybildningsmarkörer vid 12 veckor. Därefter stabiliseras benmarkörerna inom det pre-menopausala intervallet. Det sker ingen progressiv minskning av benomsättningsmarkörer med årlig upprepad dosering.

Klinisk effekt vid behandling av post-menopausal osteoporos (PFT)

Effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg en gång om året under tre påföljande år visades för post-menopausala kvinnor i, (7 736 kvinnor i åldern 65-89 år) med endera : benmineraldensitet (BMD) i lårbenshals med en T-score $\leq -1,5$ och åtminstone två milda eller en måttlig nuvarande kotfraktur(er); eller en BMD i lårbenshals med T-score $\leq -2,5$ med eller utan bevis på nuvarande kotfraktur. 85 % av patienterna hade inte tidigare behandlats med bisfosfonater. Kvinnor som blev undersökta för incidensen av kotfrakturer erhöll inte samtidig annan behandling för osteoporos, vilket var tillåtet för de kvinnor som undersöktes med avseende på höft – och alla kliniska frakturer.

Samtidig annan osteoporosbehandling inkluderade: kalcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men exkluderade andra bisfosfonater. Alla kvinnor erhöll dagligen 1 000 till 1 500 mg av elementärt kalcium samt 400 till 1 200 IE vitamin D tillägg.

Effekt på morfometriska kotfrakturer

Zoledronsyra minskade signifikant incidensen av en eller flera nya kotfrakturer under tre år och så tidigt som vid ett år (se tabell 2)

Tabell 2 Sammanfattning av effekten på kotfrakturer vid 12, 24 och 36 månader

Resultat	Zoledronsyra (%)	Placebo (%)	Absolut minskning av fraktur-incidens % (CI)	Relativ minskning av frakturincidens % (CI)
Åtminstone en ny kotfraktur (0-1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Åtminstone en ny kotfraktur (0-2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Åtminstone en ny kotfraktur (0-3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Patienter i åldrarna 75 år och äldre som behandlades med zoledronsyra visade en 60 % minskning i risk för kotfrakturer jämfört med patienter som erhöll placebo (p <0,0001).

Effekt på höftfrakturer

Zoledronsyra visade en jämn effekt under 3 år, vilket resulterade i en 41 % minskning i risken för höftfrakturer (95 % CI, 17 % till 58 %). Frekvensen av höftfrakturer var 1,44 % för zoledronsyrabehandlade patienter jämfört med 2,49 % för placebobehandlade patienter.

Riskreduktionen var 51 % hos bisfosfonatnaiva patienter och 42 % hos patienter som tilläts undergå samtidig osteoporosbehandling.

Effekt på kliniska frakturer

Alla kliniska frakturer verifierades med hjälp av röntgen och /eller kliniska undersökningar. En sammanfattning av resultaten presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Jämförelse av incidensen av viktiga kliniska fraktur- variabler mellan behandlingar under 3 år

Resultat	Zoledronsyra (N=3 875) händelser (%)	Placebo (N=3 861) händelser (%)	Absolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23;42)**
Kliniska vertebrala frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63;86)**
Icke - vertebrala frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-värde <0,001, **p-värde <0,0001				
(1) Exkluderande finger, tå och ansiktsfrakturer				
(2) Inklusive kliniska brösttryggs och kliniska ländryggsfrakturer				

Effekt på benmineraltäteten (BMD)

Zoledronsyra ökade signifikant BMD i ländryggen, höft och distala radius relativt jämfört med placebo vid alla tidpunkter (6, 12, 24 och 36 månader). Behandling med zoledronsyra resulterade i en 6,7 % ökning av BMD i ländryggen, 6,0 % vid total höft, 5,1 % i lårbenshalsen och 3,2 % i distala radius jämfört med placebo under tre år.

Benhistologi

Benbiopsier erhöjls från höftbenskammen ett år efter att den tredje årliga dosen hos 152 post-menopausala patienter med osteoporos behandlade med zoledronsyra (N=82) eller placebo (N=70). Histomorfometrisk analys visade en 63 % minskning i benomsättning. Hos patienter som behandlades med zoledronsyra, upptäcktes ingen osteomalaci, benmärgsfibros eller woven bone. Tetracyklinmärkning kunde påvisas i alla prov utom i ett av de 82 biopsierna, vilka erhöjls från zoledronsyra behandlade patienter. Mikrodatortomografianalys (μ CT) visade en ökad trabekulär benvolym och bevarande av trabekulär benarkitektur hos patienter behandlade med zoledronsyra jämfört med placebo.

Benomsättningsmarkörer

Benspecifika alkaliska fosfataser (BSAP), S-N-terminal propeptid av typ I collagen (PINP) och S-beta-C-telopeptider (b-CTx) värderades i en subgrupp från 517 till 1 246 patienter vid jämna intervall under studien. Behandling med 5 mg zoledronsyra årligen minskade signifikant BSAP med 30 % jämfört med startvärdet vid 12 månader, vilket var 28 % under startvärdet vid 36 månader. PINP var signifikant minskat med 61 % under startvärdet vid 12 månader och var vid 52 % under värdet vid 36 månader. B-CTx var signifikant minskat med 61 % jämfört med startvärdet vid 12 månader och var konstant med 55 % under startvärdet vid 36 månader. Under hela denna tid var nivån av benomsättningsmarkörerna inom det premenopausala intervallet i slutet av varje år. Upprepad dosering resulterade inte i ytterligare reduktion av benomsättningsmarkörerna.

Effekten på kroppslängden

I 3 års- osteoporosstudien mättes kroppslängden årligen med hjälp av stadiometer. Zoledronsyra-gruppen redovisade ca 2,5 mm mindre längdminskning jämfört med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm ($p < 0,0001$)).

Antal dagar med funktionsnedsättning

Zoledronsyra minskade signifikant medelvärdet av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av ryggsmärta med 17,9 dagar respektive 11,3 dagar jämfört med placebo och minskade signifikant medelvärdet av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av frakturer med 2,9 dagar respektive 0,5 dagar jämfört med placebo (alla $p < 0,01$).

Klinisk effekt vid behandling av osteoporos hos patienter med ökad risk för frakturer efter att nyligen drabbats av höftfraktur (RFT)

Incidensen av kliniska frakturer, inklusive vertebrala-, icke-vertebrala - och höftfrakturer, bedömdes hos 2 127 män och kvinnor i åldern 50-95 år (medelålder 74,5 år) som nyligen (inom 90 dagar) fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, vilka följdes upp i medeltal under 2 år med studieläkemedel. Ungefär 42 % av patienterna hade en BMD i lårbenshalsen med en T-score under -2,5 och cirka 45 % av patienterna hade en T-score högre än -2,5. Zoledronsyra administrerades en gång per år, tills dess att åtminstone 211 patienter i studiepopulationen hade bekräftade kliniska frakturer. Vitamin D nivåerna mättes inte rutinmässigt, men en laddningsdos av vitamin D (50 000 till 125 000 IE peroralt eller via intramuskulär administrering) gavs till majoriteten av patienter 2 veckor före infusion. Alla deltagare erhöj dagligen 1 000 mg till 1 500 mg av elementärt kalcium plus 800 till 1 200 IE av vitamin D tillägg. Nittiofem procent av patienterna fick sin infusion två eller flera veckor efter att deras höftfraktur åtgärdats och mediantiden för infusion var cirka sex veckor efter att höftfrakturen åtgärdats. Den primära effekt variabeln var incidensen av kliniska frakturer under studieperioden.

Effekt på alla kliniska frakturer

Incidenserna för viktiga kliniska frakturvariabler presenteras i tabell 4.

Tabell 4 Jämförelse av incidensen för viktiga kliniska frakturvariabler mellan behandlingar

Resultat	Zoledronsyra (N=1 065) händelser (%)	Placebo (N=1 062) händelser (%)	Abolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning sv frakturincidens % (CI)
----------	---	--	---	---

Övriga kliniska frakturer	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliniska vertebrala frakturer	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Icke-vertebrala frakturer	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-värde < 0,05, **p-värde < 0,01, (1) exklusive finger, tå och ansiktsfrakturer (2) Inklusive kliniska bröst- och kliniska ländkotsfrakturer				

Studien var inte designad att upptäcka signifikanta skillnader i höftfrakturer, men en trend sågs för minskning av nya höftfrakturer.

Den totala mortaliteten var 10 % (101 patienter) i den zoledronsyra-behandlade gruppen jämfört med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Detta motsvarar en minskning av risken med 28 % för den totala mortaliteten (p=0,01).

Incidensen av fördröjd höftfrakturläkning var jämförbar mellan zoledronsyra (34 [3,2 %]) och placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineraltättheten (BMD)

I HORIZON-RFT studien ökade behandlingen med zoledronsyra BMD i totala höften och i lårbenshalsen i förhållande till behandlingen med placebo vid alla tidpunkter. Behandlingen med zoledronsyra resulterade i en ökning av BMD med 5,4 % i den totala höften och med 4,3 % i lårbenshalsen under 24 månader jämfört med placebo.

Kliniska effekter hos män

I HORIZON-RFT-studien randomiserades 508 män till studien och vid 24 månader uppmättes BMD i 185 patienter. Vid 24 månader observerades en liknande signifikant ökning av BMD med 3,6 % i total höft hos zoledronsyra behandlade patienter jämförbart med effekterna som observerats hos postmenopausala kvinnor i HORIZON-PFT-studien. Studien var inte designad för att ha statistisk power att visa en minskning av kliniska frakturer hos män; incidensen av kliniska frakturer var 7,5 % hos män behandlade med zoledronsyra jämfört med 8,7 % för placebo.

I en annan studie med män (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion av zoledronsyra inte underlägsen veckovis alendronatbehandling när det gäller ändringen i procent av BMD i ländryggen vid månad 24 i förhållande till startvärdet.

Klinisk effekt vid osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

Effekten och säkerheten av zoledronsyra vid behandling och prevention av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider undersöktes i en randomiserad, dubbel-blind, stratifierad, aktivt-kontrollerad multicenterstudie med 833 män och kvinnor i åldern 18-85 år (medelålder för män 56,4 år, för kvinnor 53,5 år) behandlade med > 7,5 mg/dag oralt prednison (eller motsvarande). Patienterna stratifierades med hänsyn till durationen av kortikosteroidanvändning före randomisering (≤ 3 månader jämfört med > 3 månader). Studien pågick under ett år. Patienterna randomiserades antingen till zoledronsyra 5 mg engångsinfusion eller till risedronat 5 mg dagligen peroralt under ett år. Alla deltagare behandlades med 1 000 mg elementärt kalcium samt 400 till 1000 IE vitamin D tillägg per dag. Effekt ansågs föreligga om non-inferiority jämfört med risedronat visades sekvensiellt avseende förändringen i procent av BMD i ländryggen vid 12 månader i förhållande till ursprungsvärdena i subgrupperna för behandling respektive prevention. Majoriteten av patienterna fortsatte med kortikosteroider under det år studien pågick.

Effekt på benmineraltättheten (BMD)

Ökningen av BMD var signifikant högre i den zoledronsyra behandlade gruppen i ländryggen och lårbenshalsen vid 12 månader jämfört med risedronat (alla p < 0,03). I subpopulationen av patienter som erhöll kortikosteroider längre än 3 månader före randomiseringen, ökade zoledronsyra BMD i

lëndryggen med 4,06 % jämfört med 2,71 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,36 %; $p < 0,001$). I den subpopulation av patienter som erhöå kortikosteroider i upp till 3 månader före randomiseringen ökade zoledronsyra BMD i lëndryggen med 2,6 % jämfört med 0,64 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,96 %; $p < 0,001$). Studien hade inte statistisk styrka för att påvisa en minskning av kliniska frakturer jämfört med risedronat. Incidensen av frakturer var 8 för zoledronsyra behandlade patienter jämfört med 7 för risedronatbehandlade patienter ($p=0,8055$).

Klinisk effekt vid behandling av Pagets sjukdom

Zoledronsyra har studerats på manliga och kvinnliga patienter över 30 år med i första hand mild till måttlig Pagets bensjukdom (alkalisk fosfatasnivå i serum 2,6–3,0 gånger (median) övre gränsen för det åldersspecifika, normala referensintervallet, vid studiestart) bekräftad med röntgen.

Effekten av en infusion med 5 mg zoledronsyra jämfört med dagliga doser av 30 mg risedronat administrerat i 2 månader visades i två studier på 6 månader. Efter 6 månader visade zoledronsyra 96 % (169/176) terapeutiskt svar och 89 % (156/176) och alkaliska fosfater i serum (SAP) normalisering jämfört med 74 % (127/171) och 58 % (99/171) för risedronat (alla $p < 0,001$).

I poolade resultat, observerades för zoledronsyra och risedronat vid 6 månader liknande minskning av svårighetsgrad av smärta och smärtpåverkan i förhållande till utgångsläget. Patienter som bedömdes ha svarat kliniskt vid slutet av huvudstudien på 6 månader fick ingå i en förlängd uppföljningsperiod. Av 153 patienter behandlade med zoledronsyra och 115 patienter med risedronat, som deltog i den förlängda observationsstudien, efter en uppföljningsperiod på 3,8 år (medel) från dostillfället, var andelen patienter som avslutade den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling (klinisk bedömning) högre för risedronat (48 patienter, eller 41,7 %) jämfört med zoledronsyra (11 patienter, eller 7,2 %). Den genomsnittliga tiden från första behandlingsdosen tills att patienten avbröt den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling av Pagets sjukdom var längre för zoledronsyra (7,7 år) jämfört med risedronat (5,1 år).

Sex patienter som uppnådde terapeutiskt svar 6 månader efter behandling med zoledronsyra och som senare drabbades av återfall under den förlängda uppföljningsperioden behandlades med zoledronsyra efter i genomsnitt 6,5 år från första till uppföljande behandling. Fem av de 6 patienterna hade SAP inom det normala intervallet vid månad 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologisk analys gjordes på 7 patienter med Pagets sjukdom 6 månader efter behandling med 5 mg zoledronsyra. Benbiopsin visade ben av normal kvalitet utan tecken på försämrade benuppyggnad eller mineraliseringsdefekter. Resultatet överensstämde med det som de biokemiska markörerna visade beträffande normalisering av benomsättningen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studie resultat för referensläkemedlet innehåller zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för Pagets sjukdom, osteoporos hos post-menopausala kvinnor med ökad risk för frakturer, osteoporos hos män med ökad risk för frakturer och förebyggande av kliniska frakturer efter höftfraktur hos män och kvinnor (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Engångs- och flergångsdoser, administrerade som 5- eller 15-minuters infusion av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra, till 64 patienter, gav följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos.

Distribution

Efter påbörjad infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av aktiv substans snabbt och uppnår sitt maximala värde vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till < 10 % av maxvärdet efter 4 timmar och < 1 % av maxvärdet efter 24 timmar. En långvarig period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande 0,1 % av maxvärdet.

Eliminering

Intravenöst administrerad zoledronsyra elimineras i en process bestående av tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med α - och β -halveringstider på 0,24 ($t_{1/2\alpha}$) respektive 1,87 timmar ($t_{1/2\beta}$), följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar ($t_{1/2\gamma}$). Det förekom ingen ackumulation av den aktiva substansen i plasma efter upprepade doser administrerade var tjugotonde dag. De tidiga dispositionsfaserna (α och β med längre $t_{1/2}$) representerar sannolikt snabbt upptag i benet och utsöndring via njurarna.

Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns 39 ± 16 % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Detta upptag i ben är gemensamt för samtliga bisfosfonater och är förmodligen beroende på den strukturella likheten med pyrofosfat. Liksom för andra bisfosfonater är zoledronsyrens retentionstid i ben mycket lång. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalclearance är $5,04 \pm 2,5$ l/timme, oberoende av dos och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Variationen i zoledronsyrens plasmaclearance mellan och inom individer var 36 % respektive 34 %. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronsyrakoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts med zoledronsyra. Eftersom zoledronsyra inte metaboliseras hos människa och har visat sig ha liten eller ingen förmåga som direktverkande och/eller irreversibel metabolism-beroende hämmare av P450-enzym är det inte troligt att zoledronsyra minskar metabolisk clearance av substanser som metaboliseras via cytochrom P450-enzymssystemet. Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bindningen är oberoende av koncentrationen. Displacementinteraktioner av läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolika.

Speciella patientgrupper (se avsnitt 4.2)

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där renalt clearance motsvarar 75 ± 33 % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på 84 ± 29 ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. En liten ökning av $AUC_{(0-24hr)}$, cirka 30–40 %, observerades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Läkemedlet ackumuleras ej vid upprepade doser oavsett njurfunktion. Härav dras slutsatsen att dosjustering av zoledronsyra hos patienter med lätt ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion ner till ett kreatininclearance på 35 ml/min inte är nödvändig. Användning av Zoledronic acid Teva Generics är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <35 ml/min) på grund av en ökad risk för njursvikt i denna patientgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos mus och 0,6 mg/kg hos råtta. En enstaka dos på 1,0 mg/kg (sex gånger högre än rekommenderad terapeutisk exponering, AUC, hos människa), administrerades under 15 minuter till hund. Denna dos tolererades väl utan några renala effekter.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Den renala tolererbarheten av zoledronsyra fastställdes i intravenösa infusionsstudier på råtta, som erhöll 0,6 mg/kg som 15-minuters infusioner var tredje dag, sex gånger totalt (en kumulativ dos som motsvarar AUC-nivåer på cirka 6 gånger den humana terapeutiska exponeringen) och till hund, som gavs fem 15-minuters infusioner på 0,25 mg/kg administrerat med två till tre veckors intervall (en kumulativ dos som motsvarar 7 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa), vilka

tolereras väl. I de intravenösa bolusstudierna avtog tolererbarheten med studieperiodens längd: 0,2 och 0,02 mg/kg dagligen tolererades väl i 4 veckor av råttor respektive hund men endast 0,01 mg/kg och 0,005 mg/kg av råttor respektive hund då det administrerats i 52 veckor.

Längre tids upprepad administrering vid kumulativ exponering som mer än väl överskred den beräknade, humana, maximala exponeringen gav toxikologiska effekter på andra organ, inkluderande magtarmkanal och lever samt vid det intravenösa administrationsstället. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd. Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primärt spongiöst ben i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Reproduktionstoxicitet

Teratologistudier har utförts på två djurarter båda med subkutan administrering. Zoledronsyra var teratogen på råttor vid doser $\geq 0,2$ mg/kg vilket visade sig som missbildningar på yttre och inre organ samt skelettmissbildningar. Dystoci observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) som studerades på råttor. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller embryo/fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet vid dosen 0,1 mg/kg beroende på reducerad kalciumnivå i serum.

Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagen i de mutagenicitetstest som utfördes. Karcinogenicitetstest gav inga hållpunkter för någon karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml påse med zoledronsyra med zoledronsyra, dvs. i huvudsak "natriumfritt".

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Läkemedlet får inte blandas eller ges intravenöst med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 2°C - 8°C och vid 25°C.

Från mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C -8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flerskiktad polyolefin/styren-eten-buten (SEB) påse med infusionsport av SFC polypropylen försluten med gummipropp och snäpplock.

Varje påse innehåller 100 ml lösning.

Zoledronic acid Teva Generics tillhandahålls i multipelförpackningar om 5 eller 10 påsar .

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar. Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning skall användas.

Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen skall ske under aseptiska förhållanden.

Förberedelse av infusionen skall ske under aseptiska förhållanden.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

01/04/2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.,
Gödöllő 2100
Ungern

Den tryckta bipacksedeln för läkemedlet skall innehålla namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Vid tidpunkten för marknadsföringsgodkännandet krävs inte att periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel lämnas in. Däremot ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel om produkten är inkluderad i förteckningen över referensdatum för unionen (EURD-listan) som förskrivs i artikel 107c.(7) i direktiv 2001/83/EC och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavare av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall försäkra sig om att det utbildningsprogram som implementerats för de godkända indikationerna för behandling av osteoporos hos post-menopausala

kvinnor och hos män med ökad risk för frakturer, inklusive de som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma och behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider hos post-menopausala kvinnor och hos män med ökad risk för frakturer är uppdaterat. Utbildningsprogrammet innehåller följande:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientinformationspaket

Utbildningsmaterialet för läkare skall innehålla följande nyckelfakta:

- Produktresumée
- Påminnelsekort med följande huvudbudskap:
 - Behovet av att beräkna kreatininclearance baserat på faktisk kroppsvikt med användning av Cockcroft-Gaultformeln före varje behandling med Zoledronic acid Teva Generics
 - Kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance < 35 ml/ min
 - Kontraindicerat vid graviditet och för ammande kvinnor på grund av potentiell teratogenicitet
 - Behovet av att säkerställa tillräcklig hydrering av patienten särskilt hos dem av högre ålder samt de som får diuretikabehandling
 - Behovet av att infundera Zoledronic acid Teva Generics långsamt under en period som inte är mindre än 15 minuter
 - Dosering en gång årligen
 - Tillräckligt kalcium och vitamin D intag rekommenderas i samband med Zoledronic acid Teva Generics administrering
 - Behovet av lämplig fysisk aktivitet, icke-rökning och hälsosam diet
- Patientinformationspaket

Patientinformationspaketet skall distribueras och innehålla följande huvudbudskap:

- Bipacksedel
- Kontraindicerat hos patienter med allvarliga njurproblem
- Kontraindikationer vid graviditet och för ammande kvinnor
- Behovet av tillräcklig kalcium och vitamin D tillägg, lämplig fysisk aktivitet, icke-rökning och hälsosam diet
- De viktigaste allvarliga biverkningarna
- När sjukvården bör kontaktas

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (utan "blue box")

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning i flaskor
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje flaska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).
Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 flaska 100 ml

Delförpackning av en multipelförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C-8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE LÅDA (med "blue box")

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning i flaskor
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).
Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
multipelförpackning: 5 flaskor x 100 ml
multipelförpackning: 10 flaskor x 100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C-8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (med blue box)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning i flaskor
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).
Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
1 flaska 100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C-8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**FLASKETTIKET****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).
Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C-8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**PÅSE****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En påse innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).
Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C-8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN

YTTERPÅSE (utan "blue box")

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En påse innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).
Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 påse 100 ml

Delförpackning av en multipelförpackning, kan inte säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C-8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN

KARTONG (med "blue box")

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En påse innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).
Varje ml av lösningen innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
multipelförpackning: 5 påsar x 100 ml
multipelförpackning: 10 påsar x 100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C-8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning i flaskor zoledronsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zoledronic acid Teva Generics är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic acid Teva Generics
3. Hur Zoledronic acid Teva Generics används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zoledronic acid Teva Generics ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zoledronic acid Teva Generics är och vad det används för

Zoledronic acid Teva Generics innehåller den aktiva substansen zoledronsyra. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas bisfosfonater och används för att behandla osteoporos hos kvinnor efter klimakteriet och hos vuxna män med osteoporos eller osteoporos orsakat av behandling med kortikosteroider samt Pagets sjukdom hos vuxna.

Osteoporos

Osteoporos är en sjukdom som består i förtunning och försvagning av benvävnaden och är vanligt hos kvinnor efter klimakteriet, men kan också förekomma hos män. I klimakteriet, slutar kvinnans äggstockar tillverka det kvinnliga hormonet östrogen, vilket medverkar till att hålla benvävnaden frisk. Efter klimakteriet sker en förlust av benvävnad, vilket innebär att skelettet försvagas och lättare bryts. Osteoporos kan också förekomma hos män och kvinnor på grund av långvarig användning av kortikosteroider, vilka kan påverka styrkan av skelettet. Många patienter med osteoporos har inga symptom, men de finns fortfarande risk för att skelettet bryts, på grund av att osteoporos har gjort skelettet svagare. Sänkta cirkulerande nivåer av könshormoner, huvudsakligen östrogen som omvandlats från androgener, spelar också en roll i den mer gradvisa skelettförlusten som observerats hos män. Hos både kvinnor och män förstärker Zoledronic acid Teva Generics skelettet och därför är det mindre risk för att det bryts. Zoledronic acid Teva Generics används även till patienter som nyligen brutit höften vid en indre olycka såsom fall och därför har en risk för efterföljande benbrott.

Pagets sjukdom

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

2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic acid Teva Generics

Följ noga alla instruktioner du har fått av din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Zoledronic acid Teva Generics.

Zoledronic acid Teva Generics ska inte användas:

- om du är allergisk mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har hypokalcemi (detta innebär att kalciumhalterna i blodet är för låg).
- om du har allvarliga njurproblem.
- om du är gravid.
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Zoledronic acid Teva Generics.

- om du behandlas med andra läkemedel innehållande bisfosfonater, eftersom den kombinerade effekten av dessa läkemedel och Zoledronic acid Teva Generics är okänd. Detta inkluderar t ex Zometa eller Aclasta (läkemedel som också innehåller zoledronsyra och används för att behandla samma sjukdom eller osteoporos och andra icke-cancersjukdomar i benet).
- om du har eller har haft någon njursjukdom.
- om du inte kan ta dagligt kalciumtillägg.
- om du har opererat bort någon eller alla paratyroideakörtlar i halsen.
- om du har tagit bort delar av din tunntarm.

Innan du behandlas med Zoledronic acid Teva Generics, informera din läkare om du har (eller har haft) smärta, svullnad eller domningar i tandkött, käke eller båda, om din käke känns tung eller om du har tappat en tand.

Innan du får tandbehandling eller genomgår tandoperation, informera din tandläkare att du behandlas med Zoledronic acid Teva Generics.

Övervakning av njurfunktionen

Din läkare bör ta ett blodprov för att kontrollera din njurfunktion (kreatininnivåer) innan varje dos av Zoledronic acid Teva Generics. Det är viktigt att du dricker minst 2 glas vätska (såsom vatten), några få timmar innan du får Zoledronic acid Teva Generics, som anvisats av hälso- sjukvårdspersonal.

Barn och ungdomar

Zoledronic acid Teva Generics rekommenderas inte till någon person under 18 år eftersom användning av Zoledronic acid Teva Generics till barn och ungdomar inte har undersökts.

Andra läkemedel och Zoledronic acid Teva Generics

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att din läkare känner till alla läkemedel du tar, speciellt om du tar något läkemedel som kan vara skadligt för njurarna (t ex aminoglykosider) eller diuretika ("vätskedrivande") som kan orsaka uttorkning.

Graviditet och amning

Zoledronic acid Teva Generics ska inte ges till dig om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Zoledronic acid Teva Generics har ingen eller försumbar inverkan på körförmågan och användning av maskiner. Om du känner dig yr när du behandlas med Zoledronic acid Teva Generics, kör inte bil eller använd inte maskiner till dess att du känner dig bättre.

Zoledronic acid Teva Generics innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dvs. är nästintill "natriumfritt".

3. Hur Zoledronic acid Teva Generics används

Följ noga alla instruktioner du får av din läkare eller sjuksköterska. Rådfråga läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

Osteoporos

Den vanliga dosen är 5 mg som ges som en infusion i en ven vid ett tillfälle per år av din läkare eller sjuksköterska. Infusionen tar minst 15 minuter.

I fall att du nyligen brutit höften, rekommenderas att Zoledronic acid Teva Generics ges två eller flera veckor efter din höftoperation.

Det är viktigt att ta tillägg av kalcium och vitamin D (t.ex. i tablettform) enligt de instruktioner som du får av din läkare.

Vid osteoporos, verkar Zoledronic acid Teva Generics i ett år. Din läkare kommer tala om för dig när du ska återkomma för att få din nästa dos.

Pagets sjukdom

Den vanliga dosen är 5 mg, som ges som en första infusion i en ven av din läkare eller sköterska. Infusionen tar minst 15 minuter. Zoledronic acid Teva Generics kan verka under längre period än ett år och din läkare kommer informera dig om du behöver behandlas igen.

Din läkare kan komma att rekommendera att du tar tillskott av kalcium och vitamin D (t.ex. tabletter) under åtminstone de första tio dagarna efter det du fått Zoledronic acid Teva Generics. Det är viktigt att du följer detta råd noggrant så att nivån av kalcium i blodet inte blir för låg under perioden efter infusionen. Din läkare kommer att informera dig om symptomen som hör samman med hypokalcemi.

Zoledronic acid Teva Generics med mat och dryck

Se till att du dricker tillräckligt mycket med vätska (åtminstone ett eller två glas) innan och efter behandling med Zoledronic acid Teva Generics enligt din läkares instruktion. Detta hjälper till att förhindra utforkning. Du kan äta normalt på den dag du behandlas med Zoledronic acid Teva Generics. Detta är speciellt viktigt hos patienter som tar diuretika ("vätskedrivande") och hos äldre patienter.

Om du har missat en dos av Zoledronic acid Teva Generics

Kontakta din läkare eller sjukhuset så snart som möjligt för att boka en ny tid.

Om du slutar att använda Zoledronic acid Teva Generics

Om du överväger att avbryta behandlingen med Zoledronic acid Teva Generics, gå till ditt nästa avtalade besök och diskutera detta med din läkare. Din läkare ger dig råd och besluta hur länge du bör behandlas med Zoledronic acid Teva Generics.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar i samband med den första infusionen är mycket vanliga (uppträder hos 30 % av patienterna), men är mindre vanliga vid följande infusioner. Flertalet av biverkningarna, såsom feber och frossa, muskel- och ledsmärta samt huvudvärk uppträder inom de tre första dagarna efter en dos av Zoledronic acid Teva Generics. Symptomen är vanligen milda till måttliga och försvinner inom tre dagar. Din läkare kan rekommendera ett lätt smärtstillande medel som ibuprofen eller paracetamol för att minska biverkningarna. Sannolikheten för att uppleva dessa biverkningar minskar vid fortsatt behandling med Zoledronic acid Teva Generics.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) har noterats hos patienter som behandlats med Zoledronic acid Teva Generics för postmenopausal osteoporos. Det är för närvarande oklart om Zoledronic acid Teva Generics orsakar den oregelbundna hjärtrytmen, men du bör rapportera till din läkare om du upplever sådana symptom efter att du behandlats med Zoledronic acid Teva Generics. Svullnad och/eller smärta vid infusionsstället kan uppstå.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Hudreaktioner såsom rodnad.

Svullnad, rodnad, smärta och klåda i ögonen eller ljuskänslighet.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

Smärta i mun, tänder och käke, svullnad eller sår i munnen, domning eller en känsla av tyngd i käken, eller tandlossning. Detta kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros). Berätta för din tandläkare omedelbart om du skulle uppleva sådana symptom.

Njurstörning (t.ex. minskad urinproduktion) kan uppstå. Din läkare bör ta ett blodprov för att kolla din njurfunktion (kreatininnivåer) innan varje dos av Zoledronic acid Teva Generics. Det är viktigt att du dricker minst 2 glas vätska (såsom vatten), några få timmar innan du får Zoledronic acid Teva Generics, som anvisats av hälso- sjukvårdspersonal.

Om du upplever några av ovan biverkningar så bör du kontakta din läkare omedelbart.

Zoledronic acid Teva Generics kan orsaka andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Feber

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Huvudvärk, yrsel, illamående, kräkningar, diarré, muskelsmärta, smärta i skelett och/eller leder, smärta i rygg, armar eller ben, influensaliknande symptom (t.ex. trötthet, frossa, led – och muskelsmärta), frossa, känsla av trötthet och ointresse, svaghet, smärta, sjukdomskänsla.

Hos patienter med Pagets sjukdom, så har symptom på grund av lågt värde av kalcium i blodet, såsom muskelspasmer eller domningar eller en stickande känsla särskilt kring munnen rapporterats.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Influensa, övre luftvägsinfektioner, minskat antal röda blodkroppar, aptitförlust, sömnlöshet, sömnhet vilket kan innefatta minskad vakenhet och uppmärksamhet, nålsticks känsla eller domning, extrem trötthet, darrningar, tillfällig medvetandeförlust, ögoninfektion eller irritation eller inflammation med smärta och rodnad, svindel, ökning av blodtrycket, rodnad, hosta, andfåddhet, matsmältningsbesvär, magsmärta, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, hudutslag, svettningar, klåda, röd hud, smärta i nacke, stelhet i muskler, skelett och/eller leder, ledsvullnad, muskelspasmer, axelsmärta, smärta i bröstmuskulatur och bröstorg, ledinflammation, muskelsvaghet, onormala

laboratorieresultat vad gäller njurfunktionen, frekvent urintömning, svullnad i händer, anklar och fötter, törst, tandvärk, smakstörningar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Ovanliga lårbensbrott särskilt hos patienter som långtidsbehandlas mot benskörhet kan förekomma i sällsynta fall.

Kontakta din läkare om du upplever smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske eftersom detta kan vara ett tidigt tecken på ett eventuellt lårbensbrott.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

Allvarliga allergiska reaktioner inklusive yrsel och andningssvårigheter, svullnad framförallt i ansikte och hals, sänkt blodtryck, uttorkning sekundärt till symptom såsom feber, kräkningar och diarré vilka uppträtt efter dosering.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zoledronic acid Teva Generics ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vet hur Zoledronic acid Teva Generics skall förvaras på korrekt sätt.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskans etikett efter Utg.dat. eller Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Den öppnade flaskan kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Efter öppnandet av flaskan har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning visats för 24 timmar vid 2 till 8°C och 25°C. Från mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren fram till användningen användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C - 8°C. Låt den kylda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.
- Använd inte detta läkemedel om du ser missfärgning eller partiklar i lösningen.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet (eller bland hushållsavfall). Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Zoledronic acid Teva Generics innehåller

- Den aktiva substansen är zoledronsyra. En flaska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat). Varje ml lösning innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zoledronic acid Teva Generics är en klar och färglös lösning för infusion. Den levereras i klara plastflaskor. Varje flaska innehåller 100 ml lösning. Den tillhandahålls i förpackningsstorlekar om 1, 5 och 10. Förpackningsstorlekarna om 5 och 10 är endast tillgängliga som multipelförpackningar med 5 eller 10 förpackningar, vardera innehållande en flaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Portugal

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274220

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

INFORMATION TILL VÅRDPERSONAL

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av Zoledronic acid Teva Generics

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionslösning är färdigberedd.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning skall kasseras. Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning skall användas. Zoledronic acid Teva Generics får inte blandas eller ges intravenöst med något annat läkemedel och skall administreras via en separat ventilerad infusionskanal med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. Zoledronic acid Teva Generics får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen skall ske under aseptiska förhållanden. Infusionen skall genomföras enligt gängse medicinsk praxis.

Förvaring av Zoledronic acid Teva Generics

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter Utg.dat eller Exp.
- Den öppnade injektionsflaskan kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Efter öppnandet bör lösningen användas omedelbart för att undvika mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstiden och förvaringsvillkoren fram till användning och normalt bör denna tid inte överskrida 24 timmar vid 2°C - 8°C. Låt den kylda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

Bipacksedel: Information till användaren

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionsvätska, lösning i påsar. zoledronsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zoledronic acid Teva Generics är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic acid Teva Generics
3. Hur Zoledronic acid Teva Generics används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zoledronic acid Teva Generics ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zoledronic acid Teva Generics är och vad det används för

Zoledronic acid Teva Generics innehåller den aktiva substansen zoledronsyra. Zoledronic acid Teva Generics tillhör en grupp läkemedel som kallas bisfosfonater och används för att behandla osteoporos hos kvinnor efter klimakteriet och hos vuxna män med osteoporos eller osteoporos orsakat av behandling med kortikosteroider samt Pagets sjukdom hos vuxna.

Osteoporos

Osteoporos är en sjukdom som består i förtunning och försvagning av benvävnaden och är vanligt hos kvinnor efter klimakteriet, men kan också förekomma hos män. I klimakteriet, slutar kvinnans äggstockar tillverka det kvinnliga hormonet östrogen, vilket medverkar till att hålla benvävnaden frisk. Efter klimakteriet sker en förlust av benvävnad, vilket innebär att skelettet försvagas och lättare bryts. Osteoporos kan också förekomma hos män och kvinnor på grund av långvarig användning av kortikosteroider, vilka kan påverka styrkan av skelettet. Många patienter med osteoporos har inga symptom, men de finns fortfarande risk för att skelettet bryts, på grund av att osteoporos har gjort skelettet svagare. Sänkta cirkulerande nivåer av könshormoner, huvudsakligen östrogen som omvandlats från androgener, spelar också en roll i den mer gradvisa skelettförlusten som observerats hos män. Hos både kvinnor och män förstärker Zoledronic acid Teva Generics skelettet och därför är det mindre risk för att det bryts. Zoledronic acid Teva Generics används även till patienter som nyligen brutit höften vid en indre olycka såsom fall och därför har en risk för efterföljande benbrott..

Pagets sjukdom

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

2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic acid Teva Generics

Följ noga alla instruktioner du har fått av din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Zoledronic acid Teva Generics.

Zoledronic acid Teva Generics ska inte användas:

- om du är allergisk mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har hypokalcemi (detta innebär att kalciumhalterna i blodet är för låg).
- om du har allvarliga njurproblem.
- om du är gravid.
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Zoledronic acid Teva Generics.

- om du behandlas med andra läkemedel innehållande bisfosfonater, eftersom den kombinerade effekten av dessa läkemedel och Zoledronic acid Teva Generics är okänd. Detta inkluderar t ex Zometa eller Aclasta (läkemedel som också innehåller zoledronsyra och används för att behandla samma sjukdom eller osteoporos och andra icke-cancersjukdomar i benet).
- om du har eller har haft någon njursjukdom.
- om du inte kan ta dagligt kalciumtillägg.
- om du har opererat bort någon eller alla paratyroideakörtlar i halsen.
- om du har tagit bort delar av din tunntarm.

Innan du behandlas med Zoledronic acid Teva Generics, informera din läkare om du har (eller har haft) smärta, svullnad eller domningar i tandkött, käke eller båda, om din käke känns tung eller om du har tappat en tand.

Innan du får tandbehandling eller genomgår tandoperation, informera din tandläkare att du behandlas med Zoledronic acid Teva Generics.

Övervakning av njurfunktionen

Din läkare bör ta ett blodprov för att kolla din njurfunktion (kreatininnivåer) innan varje dos av Zoledronic acid Teva Generics. Det är viktigt att du dricker minst 2 glas vätska (såsom vatten), några få timmar innan du får Zoledronic acid Teva Generics, som anvisats av hälso- sjukvårdspersonal.

Barn och ungdomar

Zoledronic acid Teva Generics rekommenderas inte till någon person under 18 år eftersom användning av Zoledronic acid Teva Generics till barn och ungdomar inte har undersökts.

Andra läkemedel och Zoledronic acid Teva Generics

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att din läkare känner till alla läkemedel du tar, speciellt om du tar något läkemedel som kan vara skadligt för njurarna (t ex aminoglykosider) eller diuretika ("vätskedrivande") som kan orsaka uttorkning.

Graviditet och amning

Zoledronic acid Teva Generics skall inte ges till dig om du är gravid eller ammar eller tror att du kommer att bli gravid eller planerar att bli gravid.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Zoledronic acid Teva Generics har ingen eller försumbar inverkan på körförmågan och användning av maskiner. Om du känner dig yr när du behandlas med Zoledronic acid Teva Generics, kör inte bil eller använd inte maskiner till dess att du känner dig bättre.

Zoledronic acid Teva Generics innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dvs. är nästintill "natriumfritt".

3. Hur Zoledronic acid Teva Generics används

Följ noga alla instruktioner du får av din läkare eller sjuksköterska. Rådfråga läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

Osteoporos

Den vanliga dosen är 5 mg som ges som en infusion i en ven vid ett tillfälle per år av din läkare eller sjuksköterska. Infusionen tar minst 15 minuter.

I fall att du nyligen brutit höften, rekommenderas att Zoledronic acid Teva Generics ges två eller flera veckor efter din höftoperation.

Det är viktigt att ta tillägg av kalcium och vitamin D (t.ex. i tablettform) enligt de instruktioner som du får av din läkare.

Vid osteoporos, verkar Zoledronic acid Teva Generics i ett år. Din läkare kommer tala om för dig när du ska återkomma för att få din nästa dos.

Pagets sjukdom

Den vanliga dosen är 5 mg, som ges som en första infusion i en ven av din läkare eller sköterska. Infusionen tar minst 15 minuter. Zoledronic acid Teva Generics kan verka under längre period än ett år och din läkare kommer informera dig om du behöver behandlas igen.

Din läkare kan komma att rekommendera att du tar tillskott av kalcium och vitamin D (t.ex. tabletter) under åtminstone de första tio dagarna efter det du fått Zoledronic acid Teva Generics. Det är viktigt att du följer detta råd noggrant så att nivån av kalcium i blodet inte blir för låg under perioden efter infusionen. Din läkare kommer att informera dig om symptomen som hör samman med hypokalcemi.

Zoledronic acid Teva Generics med mat och dryck

Se till att du dricker tillräckligt mycket med vätska (åtminstone ett eller två glas) innan och efter behandling med Zoledronic acid Teva Generics enligt din läkares instruktion. Detta hjälper till att förhindra uttorkning. Du kan äta normalt på den dag du behandlas med Zoledronic acid Teva Generics. Detta är speciellt viktigt hos patienter som tar diuretika ("vätskedrivande") och hos äldre patienter.

Om du har missat en dos av Zoledronic acid Teva Generics

Kontakta din läkare eller sjukhuset så snart som möjligt för att boka en ny tid.

Om du slutar att använda Zoledronic acid Teva Generics

Om du överväger att avbryta behandlingen med Zoledronic acid Teva Generics, gå till ditt nästa avtalade besök och diskutera detta med din läkare. Din läkare ger dig råd och besluta hur länge du bör behandlas med Zoledronic acid Teva Generics.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar i samband med den första infusionen är mycket vanliga (uppträder hos 30 % av patienterna), men är mindre vanliga vid följande infusioner. Flertalet av biverkningarna, såsom feber och frossa, muskel- och ledsmärta samt huvudvärk uppträder inom de tre första dagarna efter en dos av Zoledronic acid Teva Generics. Symptomen är vanligen milda till måttliga och försvinner inom tre dagar. Din läkare kan rekommendera ett lätt smärtstillande medel som ibuprofen eller paracetamol för att minska biverkningarna. Sannolikheten för att uppleva dessa biverkningar minskar vid fortsatt behandling med Zoledronic acid Teva Generics.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) har noterats hos patienter som behandlats med Zoledronic acid Teva Generics för postmenopausal osteoporos. Det är för närvarande oklart om Zoledronic acid Teva Generics orsakar den oregelbundna hjärtrytmen, men du bör rapportera till din läkare om du upplever sådana symptom efter att du behandlats med Zoledronic acid Teva Generics. Svullnad och/eller smärta vid infusionsstället kan uppstå.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Hudreaktioner såsom rodnad.

Svullnad, rodnad, smärta och klåda i ögonen eller ljuskänslighet.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

Smärta i mun, tänder och käke, svullnad eller sår i munnen, domning eller en känsla av tyngd i käken, eller tandlossning. Detta kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros). Berätta för din tandläkare omedelbart om du skulle uppleva sådana symptom.

Njurstörning (t.ex. minskad urinproduktion) kan uppstå. Din läkare bör ta ett blodprov för att kolla din njurfunktion (kreatininnivåer) innan varje dos av Zoledronic acid Teva Generics. Det är viktigt att du dricker minst 2 glas vätska (såsom vatten), några få timmar innan du får Zoledronic acid Teva Generics, som anvisats av hälso- sjukvårdspersonal.

Om du upplever några av ovan biverkningar så bör du kontakta din läkare omedelbart.

Zoledronic acid Teva Generics kan också orsaka andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Feber

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Huvudvärk, yrsel, illamående, kräkningar, diarré, muskelsmärta, smärta i skelett och/eller leder, smärta i rygg, armar eller ben, influensaliknande symptom (t.ex. trötthet, frossa, led – och muskelsmärta), frossa, känsla av trötthet och ointresse, svaghet, smärta, sjukdomskänsla.

Hos patienter med Pagets sjukdom, så har symptom på grund av lågt värde av kalcium i blodet, såsom muskelspasmer eller domningar eller en stickande känsla särskilt kring munnen rapporterats.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Influensa, övre luftvägsinfektioner, minskat antal röda blodkroppar, aptitförlust, sömnlöshet, sömnhet vilket kan innefatta minskad vakenhet och uppmärksamhet, nålsticks känsla eller domning, extrem trötthet, darrningar, tillfällig medvetandeförlust, ögoninfektion eller irritation eller inflammation med smärta och rodnad, svindel, ökning av blodtrycket, rodnad, hosta, andfåddhet, matsmältningsbesvär, magsmärta, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, hudutslag, svettningar, klåda, röd hud, smärta i nacke, stelhet i muskler, skelett och/eller leder, ledsvullnad, muskelspasmer, axelsmärta, smärta i bröstmuskulatur och bröstorg, ledinflammation, muskelsvaghet, onormala laboratorieresultat vad gäller njurfunktionen, frekvent urintömning, svullnad i händer, anklar och

fötter, törst, tandvärk, smakstörningar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Ovanliga lårbensbrott särskilt hos patienter som långtidsbehandlas mot benskörhet kan förekomma i sällsynta fall.

Kontakta din läkare om du upplever smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske eftersom detta kan vara ett tidigt tecken på ett eventuellt lårbensbrott.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

Allvarliga allergiska reaktioner inklusive yrsel och andningssvårigheter, svullnad framförallt i ansikte och hals, sänkt blodtryck, uttorkning sekundärt till symptom såsom feber, kräkningar och diarré vilka uppträtt efter dosering.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zoledronic acid Teva Generics ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vet hur Zoledronic acid Teva Generics skall förvaras på korrekt sätt.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

- Används före utgångsdatum som anges på påsen efter Exp och kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30°C.
- Efter öppnandet av påsen har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning visats för 24 timmar vid 2 till 8°C och 25°C. Från mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren fram till användningen användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C - 8°C. Låt den kylta lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.
- Använd inte detta läkemedel om du ser missfärgning eller partiklar i lösningen.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet (eller bland hushållsavfall). Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Zoledronic acid Teva Generics innehåller

- Den aktiva substansen är zoledronsyra. En påse innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat). Varje ml lösning innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zoledronic acid Teva Generics är en klar och färglös lösning för infusion. Den levereras i polyolefin/styren-eten-buten (SEB) påsar med en ytterpåse av folie. Varje påse innehåller 100 ml lösning. Den tillhandahålls i multipelförpackningar om 5 eller 10 påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

România

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

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

INFORMATION TILL VÅRDPERSONAL

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av Zoledronic acid Teva Generics

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusionslösning är färdigberedd.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning skall kasseras. Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning skall användas. Zoledronic acid Teva Generics får inte blandas eller ges intravenöst med något annat läkemedel och skall administreras via en separat ventilerad infusionskanal med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. Zoledronic acid Teva Generics får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen skall ske under aseptiska förhållanden. Infusionen skall genomföras enligt gängse medicinsk praxis.

Förvaring av Zoledronic acid Teva Generics

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd före utgångsdatum som anges på påsen efter Utg.dat eller Exp.
- Förvaras vid högst 30°C.
- Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 24 timmar vid 2 till 8°C och 25°C. Från mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstiden och förvaringsvillkoren fram till användning och normalt bör denna tid inte överskrida 24 timmar vid 2 till 8°C.