

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Aclasta 5 mg oldatos infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában) 100 ml oldatot tartalmazó palackonként.

0,05 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában) egy milliliter oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Osteoporosis kezelése

- olyan postmenopausában lévő nőknél,
- olyan felnőtt férfiaknál,

akiknél fokozott a csonttörések kockázata. Ebbe beletartoznak a közelmúltban kis trauma kapcsán csípőtáji törést szenvedett betegek is.

Hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel összefüggő osteoporosis kezelése

- olyan postmenopausában lévő nőknél,
- olyan felnőtt férfiaknál,

akiknél fokozott a csonttörések kockázata.

A csontok Paget-kórjának kezelése felnőtteknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Az Aclasta alkalmazása előtt a betegeket megfelelően hidratálni kell. Ez különösen fontos időskorú ( $\geq 65$  év) betegek és vízajtó kezelésben részesülők esetében.

Az Aclasta alkalmazása mellett megfelelő kalcium és D-vitamin-bevitel javasolt.

#### Osteoporosis

Postmenopausalis osteoporosis, férfiak osteoporosisának és hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel összefüggő osteoporosis kezelésére az ajánlott adag egyetlen 5 mg-os Aclasta intravénás infúzió, évente egy alkalommal.

A biszfoszfonát-kezelés optimális időtartamát osteoporosis esetén nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét az egyes betegeknél az Aclasta előnyeinek és potenciális kockázatainak alapján rendszeres időközönként újra kell értékelni, különösen 5 éve vagy hosszabb ideje tartó alkalmazás után.

A közelmúltban kis trauma kapcsán csípőtáji törést szenvedett betegeknek az Aclasta infúziót a csípőtáji törés műtétét követően legalább két hét elteltével javasolt beadni (lásd 5.1 pont). A közelmúltban álló helyzetből vagy alacsonyabbról történő elesést követően csípőtáji törést szenvedett betegeknek az első Aclasta infúzió előtt egy telítő, 50 000 – 125 000 NE D-vitamin-dózis száján át történő vagy intramuscularis adása javasolt.

### Paget-kór

A Paget-kór kezelésére az Aclasta kizárólag a csontok Paget-kórjának kezelésében jártas orvosok által írható fel. Az ajánlott adag egyetlen 5 mg-os Aclasta intravénás infúzió. Paget-kóros betegek számára fokozottan ajánlott legalább napi kétszer 500 mg elemi kalciumnak megfelelő, adekvát kalciumpótlást biztosítani az Aclasta alkalmazását követően legalább 10 napon keresztül (lásd 4.4 pont).

A Paget-kór ismételt kezelése: a Paget-kórban az Aclasta-val végzett kezdeti kezelést követően a reagáló betegeknél hosszan tartó remissziós periódust figyeltek meg. Az ismételt kezelés egy további 5 mg-os Aclasta intravénás infúzió adásából áll, a kezdeti kezelés után 1 évvel vagy később, a relapszusba került betegeknél. Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a Paget-kór ismételt kezelésével kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

### Speciális populációk

#### *Veseelégtelenség*

Az Aclasta ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e  $< 35$  ml/perc (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Nincs szükség dózismódosításra azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e  $\geq 35$  ml/perc.

#### *Májelégtelenség*

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

#### *Idősek ( $\geq 65$ évesek)*

Nincs szükség dózismódosításra, mivel a biohasznosulás, az eloszlás és a kiürülés idősek és fiatalok esetében hasonló volt.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aclasta gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható. 5 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az 5–17 éves gyermekekre vonatkozó, jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található.

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

Az Aclasta levegőztetős infúziós szereléken keresztül, lassan, állandó sebességgel kerül beadásra. Az infúzió beadásának ideje nem lehet rövidebb 15 percnél. Az Aclasta infúzióval kapcsolatos információt illetően lásd a 6.6 pontot.

Az Aclasta-val kezelt betegeknek oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető kártyát.

### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, bármilyen biszfoszfonáttal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Hypocalcaemiás betegek esetében (lásd 4.4 pont).
- Súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 35 ml/perc (lásd 4.4 pont).
- Terhesség ideje alatt és szoptató nők esetében (lásd 4.6 pont).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Veseműködés

Az Aclasta alkalmazása súlyosan károsodott veseműködésű betegek esetén (kreatinin-clearance < 35 ml/perc) ellenjavallt, mivel a veseelégtelenség kockázata ebben a populációban fokozott.

Az Aclasta adását követően vesekárosodást észleltek (lásd 4.8 pont), különösen olyan betegeknél, akiknek korábban veseműködési zavaruk vagy egyéb kockázati tényezőjük volt, beleértve az előrehaladott életkort, a nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazását vagy az egyidejű diuretikus kezelést (lásd 4.5 pont), vagy az Aclasta adása után kialakuló dehydratiót. Vesekárosodást figyeltek meg egyszeri alkalmazás után. Dialysist igénylő vagy halálos kimenetelű veseelégtelenség ritkán fordult elő olyan betegeknél, akiknek alapbetegségként vesekárosodásuk volt, vagy bármelyik, fent említett kockázati tényezővel rendelkeztek.

A renalis mellékhatások kockázatának a lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében a következő óvintézkedéseket kell megtenni:

- A kreatinin-clearance-t az Aclasta minden egyes adagja előtt, az aktuális testtömeg alapján, a Cockcroft-Gault képlettel ki kell számítani.
- a szérum kreatininszint átmeneti emelkedése nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknek alapbetegségként vesekárosodásuk van.
- a veszélyeztetett betegeknél mérlegelni kell a szérum kreatininszint folyamatos ellenőrzését.
- az Aclasta-t óvatosan kell alkalmazni, ha olyan, egyéb gyógyszerekkel alkalmazzák egyidejűleg, amelyek hatással lehetnek a veseműködésre (lásd 4.5 pont).
- a betegeket, főként az idős betegeket és azokat, akik vízhajtó-kezelést kapnak, az Aclasta adása előtt megfelelően hidrálni kell.
- az Aclasta egyszeri adagja nem lehet több mint 5 mg, és az infúzió időtartamának legalább 15 percnél kell lennie (lásd 4.2 pont).

#### Hypocalcaemia

Az előzetesen fennálló hypocalcaemiát megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitellel kell kezelni az Aclasta terápia megkezdése előtt (lásd 4.3 pont). Az ásványi anyagszere egyéb zavarait szintén hatékonyan kell kezelni (pl. csökkent mellékpajzsmirigy-rezervkapacitás, intestinalis kalcium malabszorpció). A kezelőorvosoknak ezen betegek klinikai ellenőrzését mérlegelniük kell.

A csontok Paget-kórjára jellemző a csontok fokozott átépülése (turnovere). A zoledronsav csontok turnoverjére gyakorolt hatásának gyors fellépése miatt átmeneti – néha tünetekkel járó – hypocalcaemia alakulhat ki, amely rendszerint az Aclasta infúziót követő első 10 napban a legnagyobb mértékű (lásd 4.8 pont).

Az Aclasta alkalmazása mellett megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel javasolt. Ezenkívül, Paget-kóros betegek számára fokozottan ajánlatos adekvát – legalább napi kétszer 500 mg elemi kalciumnak megfelelő – kalciumpótlást biztosítani az Aclasta alkalmazását követően legalább 10 napig (lásd 4.2 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a hypocalcaemia tüneteiről, és a megfelelő klinikai ellenőrzésüket biztosítani kell a kockázat időszakában. Az Aclasta infúzió beadása előtt javasolt a Paget-kóros betegek szérum kalciumszintjét megmérni.

Ritkán súlyos, és esetenként a munkaképességet akadályozó csont-, ízületi és/vagy izomfájdalmakról számoltak be a biszfoszfonátokat, köztük zoledronsavat kapó betegeknél (lásd 4.8 pont).

### Állkapocs-osteonecrosis

Az osteoporosis miatt Aclasta-t kapó betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését halasztani kell azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben. A kísérő kockázati tényezőkkel bíró betegeknél az Aclasta-kezelés előtt fogászati vizsgálat és preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat felmérés javasolt.

Egy betegnél az állkapocs-osteonecrosis kialakulás kockázatának mérlegelésekor az alábbiakat kell figyelembe venni:

- a gyógyszer csontreszorpciót gátló potenciálját (magasabb a kockázat az igen potens vegyületeknél), az alkalmazás módját (magasabb a kockázat a parenteralis alkalmazás esetén), valamint a csontreszorpciót okozó kezelés kumulatív dózisát.
- rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a fej és a nyak sugárkezelése.
- rossz szájhygiénia, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a zoledronsav-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat óvatosan kell végezni, és kerülni kell a zoledronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknél a kezelési tervét, akiknél az állkapocs osteonecrosis alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs-osteonecrosis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A zoledronsav-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot nem rendeződik, és ahol lehetséges, a fokozott kockázati tényezők nem csökkennek.

### A külső hallójárat oszteonekrózisa

Biszfoszfonátok alkalmazásakor a külső hallójárat oszteonekrózisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia, és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

## A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszan tartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Ezek a törések minimális trauma után vagy a nélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfonáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak. Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfonát-kezelés felfüggesztését.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfonát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femur-törés fennáll-e.

## Akutfázis-reakciók

Megfigyeltek akutfázis-reakciókat (AFR) vagy az adag beadása utáni tüneteket, például lázat, myalgiaát, influenzaszerű tüneteket, arthralgiaát és fejfájást; ezek többsége az Aclasta beadását követő három napon belül jelentkezett.

Az AFR-ek néha súlyosak lehetnek vagy hosszan elhúzódhatnak. Az adag beadása utáni tünetek incidenciája mérsékelhető, ha a beteg paracetamolt vagy ibuprofént kap röviddel az Aclasta alkalmazása után. Továbbá a kezelés elhalasztása javasolt, amennyiben a beteg klinikailag instabil valamilyen akut egészségügyi állapot következtében és az esetleges akutfázis-reakció problémát okozhat (lásd 4.8 pont).

## Általános figyelmeztetések

Onkológiai indikációkban, hatóanyagként zoledronsavat tartalmazó egyéb készítmények is elérhetőek. Az Aclasta-val kezelt betegek ezekkel vagy bármely más biszfoszfonátot tartalmazó készítményekkel nem kezelhetők egyidejűleg, mert ezen szerek együttes hatása nem ismert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 ml Aclasta injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat más gyógyszerekkel nem végeztek. A zoledronsav nem szisztémásan metabolizálódik, és *in vitro* nem befolyásolja a humán citokrom P450 enzimeket (lásd 5.2 pont). A zoledronsav nem kötődik jelentős mértékben (kb. 43-55%-ban) a plazmafehérjékhez, ezért a fehérjékhez nagy fokban kötődő gyógyszerek leszorításából adódó kölcsönhatások nem valószínűek.

A zoledronsav a vesén keresztül kiválasztódva ürül ki. Óvatosságra van szükség, ha olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák a zoledronsavat, amelyek jelentősen befolyásolhatják a veseműködést (például aminoglikozidok vagy dehydratiót okozó vízhajtók) (lásd 4.4 pont).

A károsodott veseműködésű betegeknél az elsősorban a veséken keresztül kiválasztódó, egyidejűleg adott gyógyszerek szisztémás expozíciója megnövekedhet.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők

Az Aclasta fogamzóképes nők számára nem ajánlott.

### Terhesség

Az Aclasta terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a zoledronsav tekintetében. Állatkísérletekben a zoledronsav reprodukív toxicitást mutatott, beleértve a fejlődési rendellenességeket (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

### Szoptatás

Az Aclasta szoptatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Nem ismeretes, hogy a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

### Termékenység

A zoledronsav termékenységre gyakorolt potenciális mellékhatásait patkányoknál, a szülői és az F1 generációban vizsgálták. Ez túlzott farmakológiai hatásokat eredményezett, ami vélhetően azzal függ össze, hogy a vegyület gátolja a kalcium csontvázból történő mobilizálását, ami a szülés körüli időszakban kialakuló hypocalcaemiát, biszfoszfonát gyógyszer-csoport-hatást, dystociát és a vizsgálat idő előtti befejezését eredményezte. Ily módon ezek az eredmények eleve kizárják az Aclasta humán fertilitásra gyakorolt pontos hatásának meghatározását.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A mellékhatások, például a szédülés befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatásokat észlelő betegek teljes aránya az első infúzió után 44,7%, a második infúzió után 16,7% és a harmadik infúzió után 10,2% volt. Az első infúzió beadását követően kialakuló mellékhatások incidenciája: pyrexia (17,1%), myalgia (7,8%), influenzaszerű tünetek (6,7%), arthralgia (4,8%) és fejfájás (5,1%) – lásd alább az „Akutfázis-reakciók” című pontban.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázatban a mellékhatások MedDRA szervrendszerenként és gyakorisági kategóriánként kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megállapodás szerint kerülnek meghatározásra: a nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat

<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	<i>Nem gyakori</i>	Influenza, nasopharyngitis
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	<i>Nem gyakori</i>	Anaemia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	<i>Nem ismert**</i>	Túlérzékenységi reakciók, köztük bronchospasmus, urticaria és angiooedema ritka, valamint anaphylaxiás reakció/shock nagyon ritka esetei
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	<i>Gyakori</i>	Hypocalcaemia*
	<i>Nem gyakori</i> <i>Ritka</i>	Étvágycsökkenés Hypophosphataemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	<i>Nem gyakori</i>	Insomnia
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	<i>Gyakori</i>	Fejfájás, szédülés
	<i>Nem gyakori</i>	Lethargia, paraesthesia, somnolencia, tremor, ájulás, ízérezésvizavar
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	<i>Gyakori</i>	Ocularis hyperaemia
	<i>Nem gyakori</i>	Conjunctivitis, szemfájdalom
	<i>Ritka</i>	Uveitis, episcleritis, iritis
	<i>Nem ismert**</i>	Scleritis és parophtalmia
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	<i>Nem gyakori</i>	Vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	<i>Gyakori</i>	Pitvarfibrilláció
	<i>Nem gyakori</i>	Palpitatio
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	<i>Nem gyakori</i>	Hypertonia, kipirulás
	<i>Nem ismert**</i>	Hypotensio (bizonyos betegek kockázati tényezőkkel rendelkeztek)
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	<i>Nem gyakori</i>	Köhögés, dyspnoe
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	<i>Gyakori</i>	Nausea, hányás, diarrhoea
	<i>Nem gyakori</i>	Dyspepsia, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, gastrooesophagealis reflux betegség, székrekedés, szájszárazság, oesophagitis, fogfájás, gastritis <sup>#</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	<i>Nem gyakori</i>	Bőrkiütés, hyperhidrosis, pruritus, erythema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	<i>Gyakori</i>	Myalgia, arthralgia, csontfájdalom, hátfájás, végtagfájdalom
	<i>Nem gyakori</i>	Nyakfájás, a mozgásszervek merevsége, ízületi duzzanat, izomspazmus, mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, ízületi merevség, arthritis, izomgyengeség
	<i>Ritka</i>	Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések† (biszfoszfónát csoport-mellékhatás)
	<i>Nagyon ritka</i>	A külső hallójárat oszteonekrózisa (biszfoszfónátok csoportjára jellemző mellékhatás)
	<i>Nem ismert**</i>	Az állkapocs osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.8 pont, A gyógyszercsoportra jellemző hatások)



<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	<i>Nem gyakori</i> <i>Nem ismert**</i>	A vér kreatininszint emelkedése, pollakisuria, proteinuria Vesekárosodás. Ritka esetben számoltak be dialysist igénylő vagy halálos kimenetelű veseelégtelenségről olyan betegeknél, akiknek korábban veseműködési zavaruk vagy egyéb kockázati tényezőjük volt, például előrehaladott életkor, nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazása vagy egyidejű diuretikus kezelés, vagy az infúzió adását követő időszakban kialakuló dehydratio (lásd 4.4 és 4.8 pont, A gyógyszercsoportra jellemző hatások)
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	<i>Nagyon gyakori</i> <i>Gyakori</i>  <i>Nem gyakori</i>  <i>Nem ismert**</i>	Pyrexia  Influenzaszerű tünetek, hidegrázás, fáradtság, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet, reakció az infúzió beadása helyén Perifériás oedema, szomjúság, akutfázis-reakció, nem szív eredetű mellkasi fájdalom Akutfázis-reakciók (a beadást követő tünetek, például pyrexia, hányás és hasmenés) következtében kialakuló dehydratio
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	<i>Gyakori</i>  <i>Nem gyakori</i>	C-reaktív-protein-szint emelkedése  Csökkent kalciumszint a vérben

# Egyidejűleg glükokortikoidokat szedő betegeknél észlelték.

\* Csak Paget-kórban gyakori.

\*\* A forgalomba hozatalt követő jelentések alapján. A rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg.

† A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### Pitvarfibrilláció

A HORIZON – „Pivotal Fracture Trial” [PFT] (lásd 5.1 pont) vizsgálatban a pitvarfibrilláció teljes incidenciája az Aclasta-t kapó betegeknél 2,5% (3862-ből 96), míg a placebo esetén 1,9% volt (3852-ből 75). A súlyos mellékhatásként fellépő pitvarfibrillációk aránya az Aclasta-t kapó betegeknél (1,3%) (3862-ből 51) megnövekedett a placebót kapó betegekéhez (0,6%) (3852-ből 22) képest. A pitvarfibrilláció megnövekedett incidenciájának hátterében álló mechanizmus nem ismert. Az osteoporosis vizsgálatokban (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) a pitvarfibrilláció teljes összesített incidenciája hasonló volt az Aclasta (2,6%) és a placebo (2,1%) esetén. A pitvarfibrilláció, mint súlyos nemkívánatos esemény, összesített incidenciája 1,3% volt az Aclasta és 0,8% a placebo esetén.

### A gyógyszercsoportra jellemző hatások

#### *Vesekárosodás*

A zoledronsav vesekárosodással járt, ami a vesefunkció romlásában (azaz a szérumban a kreatininszint emelkedése) és ritka esetekben heveny veseelégtelenségben nyilvánult meg. A zoledronsav alkalmazását követően vesekárosodást figyeltek meg, különösen olyan betegekben, akiknek előzetesen fennálló veseműködési zavara vagy további rizikófaktorai (például előrehaladott életkor, kemoterápiát kapó onkológiai betegek, egyidejű nephrotoxicus gyógyszeres kezelés, egyidejű diuretikus kezelés, súlyos dehydratio) voltak, emellett többségük 3-4 hetente 4 mg-os adagot kapott, de megfigyelték betegeknél ezt egyszeri alkalmazás után is.

Osteoporosisban végzett klinikai vizsgálatokban a kreatinin-clearance változása (évente mérve az adagolás előtt) és a veseelégtelenség és a veseműködés romlás incidenciája a három év alatt mind az Aclasta-val, mind a placebóval kezelt csoportban hasonló volt. A szérumban a kreatininszint átmeneti emelkedését figyelték meg 10 napon belül az Aclasta-val kezelt betegek 1,8%-ánál a placebóval kezelt betegek 0,8%-ával szemben.

#### *Hypocalcaemia*

Osteoporosisban végzett klinikai vizsgálatokban a betegek kb. 0,2%-ánál csökkent jelentősen a szérumban a kalciumszint (kevesebb mint 1,87 mmol/l) az Aclasta alkalmazását követően. Tünetekkel járó hypocalcaemiás eseteket nem észleltek.

A Paget-kórban végzett vizsgálatokban a betegek kb. 1%-ánál figyeltek meg tünetekkel járó hypocalcaemiát, ami mindenkinél megszűnt.

Egy nagy klinikai vizsgálatban a laboratóriumi vizsgálatok alapján átmeneti, tünetmentes, a normál referencia-tartománynál alacsonyabb (kevesebb mint 2,10 mmol/l) kalciumszint alakult ki az Aclasta-val kezelt betegek 2,3%-ánál, a Paget-kór miatt Aclasta-val kezelt betegek 21%-ával szemben. A hypocalcaemia gyakorisága a későbbi infúziókat követően sokkal kisebb volt.

A postmenopausalis osteoporosis vizsgálatban, a csípőtáji törések utáni klinikai törések prevenció vizsgálatában és a Paget-kórban végzett vizsgálatokban minden beteg megfelelő D-vitamin- és kalciumpótlásban részesült (lásd még 4.2 pont). A közelmúltban történt csípőtáji törés utáni klinikai törések prevenció vizsgálatában nem mérték rutinszerűen a D-vitamin-szintet, de a betegek többsége az Aclasta alkalmazása előtt egy telítő dózis D-vitamint kapott (lásd 4.2 pont).

#### *Lokális reakciók*

Egy nagy klinikai vizsgálatban az infúzió helyén jelentkező lokális reakciókról, például kivörösödésről, feldagadásról és/vagy fájdalomról számoltak be (0,7%) a zoledronsav adását követően.

#### *Az állkapocs osteonecrosis*

Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpció gátló gyógyszerekkel, köztük zoledronsavval kezeltek, az állkapocs osteonecrosisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Egy 7736 betegen végzett, nagy klinikai vizsgálatban egy Aclasta-val és egy placebóval kezelt betegnél számoltak be az állkapocs osteonecrosisáról. Az Aclasta forgalomba hozatalát követően állkapocs-osteonecrosis esetekről számoltak be.

### *Akutfázis-reakciók*

Az Aclasta beadását követően akutfázis-reakciókról vagy az adag beadása utáni tünetekről beszámoló betegek összesített százalékos aránya (a súlyos eseteket is beleértve) a következők szerint alakult (a gyakoriságok a postmenopausalis osteoporosis kezelésének vizsgálatából származnak): láz (18,1%), myalgia (9,4%), influenzaszerű tünetek (7,8%), arthralgia (6,8%) és fejfájás (6,5%), többségük az Aclasta beadását követő 3 napon belül jelentkezett. E tünetek többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt és az esemény kialakulása után 3 napon belül rendeződött. E tünetek incidenciája csökkent az Aclasta további éves dózisaival. A mellékhatásokat tapasztaló betegek százalékos aránya alacsonyabb volt egy kisebb vizsgálatban (az első infúzió után 19,5%, a második után 10,4%, a harmadik után 10,7%), amelyben megelőző kezelést alkalmaztak a mellékhatások ellen (lásd 4.4 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Az akut túladagolással kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott. Gondosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik az ajánlottnál nagyobb adagokat kaptak. Klinikailag jelentős hypocalcaemiához vezető túladagoláskor a kalciumszint szájon keresztül alkalmazott kalciumpótlással és/vagy kalcium-glükonát intravénás infúzióval normalizálható.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Mineralizációra és csontstruktúrára ható szerek, biszfoszfonátok, ATC kód: M05BA08

#### Hatásmechanizmus

A zoledronsav a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok csoportjába tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclast-mediálta csontreszorpció egyik gátlószere.

#### Farmakodinámiás hatások

A biszfoszfonátok csontra gyakorolt szelektív hatása a mineralizált csonthoz való nagy affinitásukon alapul.

Az osteoclastban a zoledronsav fő molekuláris célpontja a farnezil-pirofoszfát-szintetáz. A zoledronsav hosszú hatástartama a farnezil-pirofoszfát (FPP) -szintetáz aktív centrumához való nagy kötődési affinitásának és a csont ásványianyagához való erős kötődési affinitásának tulajdonítható.

Az Aclasta-kezelés az emelkedett postmenopausalis szintről gyorsan csökkentette a csont-turnover sebességét, a reszorpciós markerek mélypontját a 7. napon, míg a képződési markereket a 12. héten figyelték meg. Ezt követően a csont-markerek a premenopausalis tartományban stabilizálódtak. Az ismételt éves adagolásnál a csont-turnover markerek nem csökkentek progresszíven.

### A postmenopausalis osteoporosis kezelésének klinikai hatékonysága (PFT)

A 3 egymást követő évben, évenként egyszer adott 5 mg Aclasta hatásosságát és biztonságosságát postmenopausalis nőknél igazolták (7736, 65-89 éves), akiknek vagy: a combnyak csont ásványianyag-sűrűség (BMD) T-score-ja  $\leq -1,5$  volt, és legalább két enyhe vagy egy közepesen súlyos, meglévő csigolyatörése volt, vagy a combnyak BMD T-score-ja  $\leq -2,5$  volt, meglévő csigolyatörésre utaló jel nélkül. A betegek 85%-a biszfoszfonát-naív volt. Azok a nők, akiknél értékelték a csigolyatörések incidenciáját, nem kaptak egyidejű osteoporosis kezelést, ami viszont megengedett volt azoknál a nőknél, akiknél értékelésre kerültek a csípőtáji törések és minden klinikai törés. Az egyidejű osteoporosis kezelésbe tartozott: kalcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonpótló kezelés, tibolon, de az egyéb biszfoszfonátokat kizárták. Minden nő 1000-1500 mg elemi kalciumot, plusz 400-1200 NE D-vitamin-pótlást kapott naponta.

#### A morfológiai csigolyatörésekre gyakorolt hatás

Az Aclasta jelentősen csökkentette az egy vagy több új csigolyatörés incidenciáját a 3 év alatt, és már az első éves időpontban is (lásd 2. táblázat).

### **2. táblázat A csigolyatörésekkel szembeni hatásosság a 12., 24. és 36. hónapokban, összefoglalás**

Kimenetel	Aclasta (%)	Placebo (%)	A törések incidenciájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának relatív %-os csökkenése (CI)
Legalább egy új csigolyatörés (0-1 év)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Legalább egy új csigolyatörés (0-2 év)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Legalább egy új csigolyatörés (0-3 év)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**

\*\* p < 0,0001

Az Aclasta-val kezelt 75 éves és idősebb betegeknél 60%-kal csökkent a csigolyatörések kockázata, a placebót kapó betegekhez képest (p<0,0001).

#### A csípőtáji törésekre gyakorolt hatás

Az Aclasta a csípőtáji törések kockázatának hasonló, 41%-os csökkenését mutatta 3 év alatt (95%-os CI, 17%-58%). A csípőtáji törés események aránya 1,44% volt az Aclasta-kezelést kapó betegeknél, a placebóval kezelt betegeknél észlelt 2,49%-kal szemben. A kockázatcsökkenés 51% volt a biszfoszfonát-naív betegeknél és 42% azoknál a betegeknél, akiknek megengedték, hogy egyidejűleg osteoporosis elleni kezelést kapjanak.

#### Az összes klinikai törésre gyakorolt hatás

Minden klinikai törést radiológiai és/vagy klinikai bizonyítékok alapján igazoltak. Az eredmények összefoglalását a 3. táblázat mutatja.

### 3. táblázat A kulcsfontosságú klinikai törés változók incidenciájának kezelésenkénti összehasonlítása a 3 év alatt

Kimenetel	Aclasta (N=3875) esemény-ráta (%)	Placebo (N=3861) esemény-ráta (%)	A törések esemény-rátájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának %-os relatív kockázatcsökkenése (CI)
Bármilyen klinikai törés (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinikai csigolyatörés (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nem csigolyatörés (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

\*p-érték <0,001, \*\*p-érték <0,0001  
 (1) Kivéve a kezujj-, a lábujj- és az arccsonttöréseket  
 (2) Beleértve a klinikai háti- és lumbalis csigolyatöréseket

#### A csont ásványianyag-sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

Az Aclasta a placebokezeléshez képest minden időpontban (6, 12, 24 és 36 hónap) jelentősen növelte a lumbalis csigolya, a csípő és a radius distalis végének BMD-jét. Az Aclasta-kezelés 3 év alatt a placebohoz viszonyítva a lumbalis gerinchen a BMD 6,7%-os, a teljes csípőben 6,0%-os, a combnyakban 5,1%-os és a radius distalis végében 3,2%-os emelkedését idézi elő.

#### Csont hisztológia

A harmadik éves adag után egy évvel csontbiopsziát vettek a csípőlapátból 152 postmenopausában lévő, Aclasta-val (N=82) vagy placebóval (N=70) kezelt osteoporosisos nőbetegtől. A hisztomorfometriás analízis a csont-turnover 63%-os csökkenését mutatta. Az Aclasta-val kezelt betegeknél nem mutattak ki osteomaláciát, csontvelő-fibrosist vagy fonatos csontképződést. Az Aclasta-val kezelt betegektől nyert 82 biopszia mindegyikében volt kimutatható tetraciklinszint, egy kivételével. A mikrokomputeres tomográfiai (μCT) elemzés a csonttrabekulák térfogatának növekedését és a csonttrabekulák struktúrájának megmaradását igazolta az Aclasta-val kezelt betegeknél, a placebohoz képest.

#### Csont-turnover markerek

A csont-specifikus alkalikus foszfatáz (BSAP), az 1-es típusú kollagén N-terminális propeptidjének (PINP) szérumszintjét és a szérumbéta-C-telopeptideket (b-CTX) a vizsgálat ideje alatt mindvégig, rendszeres időközönként értékelték egy 517-1246 betegből álló alcsoportban. Az Aclasta 5 mg-os adagjával végzett évenkénti kezelés a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 30%-kal csökkentette a BSAP-t, ami a 36. hónapra 28%-kal a kiindulási szint alatt maradt. A PINP a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 61%-kal csökkent, és a 36. hónapra 52%-kal a kiindulási szint alatt maradt. A b-CTX a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 61%-kal csökkent, és a 36. hónapra 55%-kal a kiindulási szint alatt maradt. Ez alatt a teljes időszak alatt a csont-turnover markerek minden év végén a premenopausalis tartományon belül voltak. Az ismételt adagolás nem idézte elő a csont-turnover markerek szintjének további csökkenését.

#### A magasságra gyakorolt hatás

A hároméves osteoporosis vizsgálatban álló testhelyzetben stadiométerrel évente mérték a testmagasságot. Az Aclasta-csoportban kb. 2,5 mm-rel kisebb testmagasság-csökkenést észleltek a placebo-csoportéhoz képest (95%-os CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

#### Az akadályoztatott napok száma

Az Aclasta a placebohoz képest szignifikánsan, sorrendben 17,9-del, illetve 11,3-del csökkentette a hátfájás miatt korlátozott aktivitású, illetve ágyban töltött napok átlagszámát, és a placebohoz képest szignifikánsan, sorrendben 2,9-del, illetve 0,5-del csökkentette a törések miatt korlátozott aktivitású, illetve ágyban töltött napok átlagszámát (az összes p<0,01).

### A közelmúltban elszenvedett csípőtáji törés után fokozott törési kockázatú betegek osteoporosisa kezelésének klinikai hatásossága (RFT)

A klinikai törések, köztük a csigolya-, nem csigolya- és csípőtáji törések előfordulási gyakoriságát 2127 olyan, 50-95 éves (átlagéletkor 74,5 év) férfinél és nőnél értékelték, akik a közelmúltban (90 napon belüli) kis trauma kapcsán csípőtáji törést szenvedtek, és akiket átlagosan két évig követtek, miközben vizsgálati gyógyszert (Aclasta) kaptak. A betegek kb. 42%-ának volt a combnyak BMD T-score-ja -2,5 alatt, és a betegek kb. 45%-ának volt a combnyak BMD T-score-ja -2,5 felett. Az Aclasta-t évente egyszer alkalmazták, amíg a vizsgált populáció legalább 211 betegénél nem igazoltak klinikai törést. A D-vitamin-szintet nem mérték rutinszerűen, de a betegek többségének 2 héttel az infúzió előtt egy telítő D-vitamin adagot adtak (50 000 – 125 000 NE per os vagy intramuscularisan). Az összes résztvevő 1000 – 1500 mg elemi kalciumot plusz 800 – 1200 NE D-vitamin-pótlást kapott naponta. A betegek kilencvenöt százaléka a csípőtáji törés műtétét követően két héttel vagy még később kapta az infúziót. Az infúziót átlagosan hat héttel a csípőtáji törés műtétét követően adták be. Az elsődleges hatékonysági változó a vizsgálat időtartama alatti klinikai törések incidenciája volt.

#### Az összes klinikai törésre gyakorolt hatás

A kulcsfontosságú klinikai törés változók incidenciájának aránya a 4. táblázatban látható.

#### **4. táblázat A kulcsfontosságú klinikai törés változók incidenciájának kezelésenkénti összehasonlítása**

Kimenetel	Aclasta (N=1065) esemény-ráta (%)	Placebo (N=1062) esemény-ráta (%)	A törések esemény-rátájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának %-os relatív kockázatcsökkenése (CI)
Bármilyen klinikai törés (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Klinikai csigolyatörés (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nem csigolyatörés (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

\*p-érték <0,05; \*\*p-érték <0,01  
(1) Kivéve a kézujj-, a lábujj- és az arccsonttöréseket  
(2) Beleértve a klinikai háti és lumbalis csigolyatöréseket

A vizsgálatot nem úgy tervezték, hogy felmérje a csípőtáji törésekben mutatkozó szignifikáns különbségeket, de az új csípőtáji törések csökkenése irányába mutató tendencia volt észlelhető.

Az Aclasta-val kezelt csoportban az összmortalitás 10%-os volt (101 beteg), a placebocsoportban észlelt 13%-kal szemben (141 beteg). Ez 28%-os összmortalitás kockázatcsökkenésnek felel meg (p = 0,01).

Az Aclasta nem hátráltatja a csípőtáji törés gyógyulását. Az elhúzódó csípőtáji törésgyógyulás incidenciája hasonló volt az Aclasta (34 [3,2%]) és a placebo (29 [2,7%]) esetén.

#### A csont ásványianyag-sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

A HORIZON-RFT-vizsgálatban az Aclasta-kezelés a placebóval végzett kezeléshez viszonyítva minden időpontban jelentősen emelte az teljes csípő és a combnyak BMD-t. Az Aclasta-kezelés a placebóhoz viszonyítva 24 hónap alatt a teljes csípő BMD 5,4%-os és a combnyak BMD 4,3%-os emelkedését eredményezte.

### Klinikai hatásosság férfiak esetén

A HORIZON-RFT-vizsgálatba 508 férfit randomizáltak, és 185 beteg BMD-jét mérték meg a 24. hónapban. A 24. hónapban a teljes csípő BMD hasonlóan jelentős, 3,6%-os emelkedését figyelték meg az Aclasta-val kezelt betegeknél, ahhoz a hatáshoz hasonló, mint amelyet a HORIZON-PFT-vizsgálatban a postmenopausában lévő nőknél észleltek. A vizsgálat statisztikai erejét nem úgy tervezték, hogy a férfiaknál kimutassa a klinikai törések csökkenését. A klinikai törések incidenciája 7,5% volt az Aclasta-t kapó és 8,7% volt a placebót kapó férfiaknál.

Egy másik, férfiakon végzett vizsgálatban (CZOL446M2308-vizsgálat) a lumbalis gerinc BMD-jének a 24. hónapban mért, kiindulási értékhez viszonyított százalékos változása az Aclasta évenkénti infúziója esetén nem volt rosszabb, mint a hetente adott alendronát mellett.

### Klinikai hatékonyság hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel járó osteoporosisban.

Az Aclasta-nak a hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel járó osteoporosis kezelése és megelőzése során nyújtott hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, multicentrikus kettős-vak, rétegzett (stratifikált), aktív kontrollos vizsgálat során 833, 18-85 éves férfi és nő esetén értékelték (a férfiak átlagéletkora 56,4 év, a nőké 53,5 év), akiket > 7,5 mg/nap per os prednizzonnal (vagy azzal egyenértékű szerrel) kezelték. A betegeket a randomizációt megelőzően végzett glükokortikoid-kezelés időtartamának figyelembevételével alcsoportokba sorolták ( $\leq 3$  hónap versus  $> 3$  hónap). A vizsgálat időtartama 1 év volt. A betegeket vagy egyszeri 5 mg Aclasta infúzióra vagy egy éven át adott napi egyszeri, per os 5 mg rizedronátra randomizálták. Az összes résztvevő 1000 mg elemi kalciumot plusz 400 – 1000 NE D-vitamin-pótlást kapott naponta. A hatásosság a terápiás és a preventív szubpopulációban bizonyított volt, ha a rizedronáthoz viszonyítva a lumbalis gerinc BMD-ben a kiindulási értékhez képest a 12. hónapban bekövetkezett százalékos változás tekintetében a non-inferioritást („nem rosszabb, mint”) sorozatosan kimutatták. A betegek többsége a vizsgálat egy éves időtartama alatt is tovább kapta a glükokortikoidokat.

### A csont ásványianyag-sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

A lumbalis gerinc és a combnyak területén a BMD növekedése a rizedronáthoz képest a 12. hónapban szignifikánsan magasabb volt az Aclasta-val kezelt csoportban (az összes  $p < 0,03$ ). Azon betegek alcsoportjában, akik a randomizáció előtt több mint 3 hónapig kaptak glükokortikoidot, az Aclasta a lumbalis gerinc BMD-t 4,06%-kal, míg a rizedronát 2,71%-kal emelte (átlagos különbség: 1,36%;  $p < 0,001$ ). Azoknak a betegeknek a szubpopulációjában, akik a randomizáció előtt 3 hónapig vagy rövidebb ideig kaptak glükokortikoidot, az Aclasta a lumbalis gerinc BMD-t 2,60%-kal, míg a rizedronát 0,64%-kal emelte (átlagos különbség: 1,96%;  $p < 0,001$ ). A vizsgálat statisztikai erejét nem úgy tervezték, hogy kimutassa a klinikai törések rizedronáthoz viszonyított csökkenését. A törések incidenciája az Aclasta-val kezelt betegeknél 8, míg a rizedronáttal kezelt betegeknél 7 volt ( $p = 0,8055$ ).

### Klinikai hatásosság a csontok Paget-kórjának kezelésében

Az Aclasta-t olyan 30 évnél idősebb nő és férfi betegek esetében tanulmányozták, akiknek radiológiailag igazolt főként enyhe-, közepes fokú Paget-kórjuk volt (szérum alkalis foszfatázszintjük mediánértéke a vizsgálatba lépésük idején 2,6–3,0-szorosa volt az életkoruknak megfelelő normális referenciatartomány felső határának).

Két, 6 hónapon át tartó összehasonlító vizsgálat szerint, az egyszeri 5 mg zoledronsav-infúzió hatásosabb, mint a két hónapon át adott 30 mg/nap rizedronát. Hat hónap után az Aclasta esetében a terápiás válasz aránya 96% (169/176), a szérum alkalis foszfatázszint (SAP) normalizálódási arány pedig 89% (156/176) volt a rizedronát esetében tapasztalt 74%-hoz (127/171) és 58%-hoz (99/171) képest (valamennyi  $p < 0,001$ ).

Az összesített adatok szerint hat hónap elteltével a fájdalom erősségének és zavaró hatásának értékeiben a kiinduláshoz képest hasonló csökkenést figyeltek meg az Aclasta és a rizedronát esetében.

Azok a betegek, akiket a 6 hónapos alapvizsgálat végén a válaszreakciókat adók csoportjába soroltak, beléphettek egy kiterjesztett utánkövetési fázisba. A kiterjesztett megfigyelési vizsgálatba bevont 153 Aclasta-val kezelt és 115 rizedronáttal kezelt betegből az adagolás időpontjától számított átlagosan 3,8 éves utánkövetéses időszak után a kiterjesztett obszervációs időszakot az ismételt kezelés szükségessége miatt (klinikai megítélés alapján) befejező betegek aránya magasabb volt a rizedronát (48 beteg vagy 41,7%), mint a zoledronsav esetén (11 beteg vagy 7,2%). A kiterjesztett obszervációs időszaknak a Paget-kór ismételt kezelése szükségessége miatti befejezésének a kezdő adagtól számított átlagos időtartama hosszabb volt a zoledronsav (7,7 év), mint a rizedronát esetén (5,1 év).

Az Aclasta-kezelés után 6 hónappal terápiás választ elérő, majd később, a kiterjesztett követési időszakban, a betegség relapszusát mutató hat beteget átlagosan 6,5 évvel az első kezelés után kezelték újra Aclasta-val. A 6. hónapban a 6 beteg közül 5-nek a szérumszintje a normál tartományba esett (az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés, LOCF).

A csontszöveti képét hét Paget-kóros beteg esetében értékelték 6 hónappal az 5 mg zoledronsavval végzett kezelés után. A csontbiopsziák eredménye normális csontminőséget mutatott, nem volt bizonyíték csontátépülési zavarra, sem mineralizációs defektusra. Ezen eredmények összhangban voltak a csontturnover normalizálódását jelző biokémiai bizonyítékokkal.

### Gyermekek és serdülők

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 5–17 év közötti, glükokortikoid-kezelés alatt álló gyermekek és serdülők részvételével, akiknek csontásványianyag-sűrűsége csökkent (lumbális gerinc BMD Z-score  $-0,5$  vagy annál alacsonyabb) és akiknél enyhe behatás/csonttörékenység miatt törés fordult elő. A vizsgálatba véletlen besorolással bevont betegek (beválasztás szerinti [ITT]) populáció a reumás állapotok több altípusában, gyulladásos bélbetegségben vagy Duchenne-féle izomdisztrófiában szenvedő betegek köréből kerültek ki. A vizsgálatot eredetileg 92 beteg bevonásával tervezték, azonban csak 34 beteget vontak be és randomizáltak egy éven át tartó kezelésre, ami évente kétszer  $0,05$  mg/ttkg (max.  $5$  mg) intravénás zoledronsav-infúzió vagy placebo volt. Emellett minden betegnek D-vitamin- és kalcium-terápiában is kellett részesülnie.

A zoledronsav-infúzió a placebohoz képest a lumbális gerinc BMD Z-score legkisebb négyzetes (LS) átlagos különbségének  $0,41$  értékű növekedését eredményezte a 12. hónapban az indulási értékhez viszonyítva (95%-os CI:  $0,02$ ,  $0,81$ ;  $18$ , illetve  $16$  betegnél). Hat hónapos kezelés után nem volt látható hatás a lumbális gerinc BMD Z-score tekintetében. A 12. hónapban statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ ) csökkenést észleltek három csontturnover markernél (PINP, BSAP, NTX) a zoledronsav-csoportban a placebo-csoportéhoz képest. Hat vagy tizenkét hónap alatt a zoledronsavval kezelt betegek és a placebo-csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a teljes testre vonatkoztatott csontásványianyag-tartalomban. Nincs egyértelmű bizonyíték, amely igazolná a BMD változásai és a csonttörés megelőzése közötti kapcsolatot, növekvő csontozatú gyermekeknél.

A zoledronsav-csoportban nem figyeltek meg új csigolyatöréseket, míg a placebo-csoportban két új törést figyeltek meg.

A zoledronsav-infúzió alkalmazása után leggyakrabban jelentett nemkívánatos mellékhatások az arthralgia (28%), a pyrexia (22%), a hányás (22%), a fejfájás (22%), a hányinger (17%), a myalgia (17%), a fájdalom (17%), a hasmenés (11%) és a hypocalcaemia (11%) voltak.

A zoledronsav-csoportban több betegnél jelentettek súlyos mellékhatásokat, mint a placebo-csoportban (5 beteg [27,8%] versus 1 beteg [6,3%]).



A fent említett fő vizsgálat 12 hónapos, nyílt elrendezésű kiterjesztésében nem észleltek új klinikai töréseket. Ugyanakkor 2 betegnél – mindkét fő vizsgálati kezelési csoportban egy-egy betegnél (zoledronsav-csoport: 1/9, 11,1% és placebo-csoport: 1/14, 7,1%) – új morfometrikus csigolyatörés következett be. Nem voltak új biztonságossági eredmények.

Hosszú távú biztonságossági adatok nem állapíthatók meg erre a populációra ezekből a vizsgálatokból.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Aclasta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a csont Paget-kórjában, a csonttörés fokozott kockázatának kitett nők postmenopausalis osteoporosisában, a csonttörés fokozott kockázatának kitett férfiak osteoporosisában és férfiaknál és nőknél a csípőtáji törés után a klinikai törés prevenciójában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbi farmakokinetikai adatokat (melyeket nem találtak dózisfüggőnek) 64 beteg 2, 4, 8 és 16 mg zoledronsav egyszeri és többszöri, 5 és 15 perces infúziós kezelése szolgáltatta.

### Eloszlás

A zoledronsav-infúzió megkezdését követően a hatóanyag plazmakoncentrációja gyorsan emelkedett, és az infúzió végére elérte a csúcskoncentrációt. Ezt gyors csökkenés követte, a plazmakoncentráció először a csúcskoncentráció < 10%-ára (4 óra múlva), majd < 1%-ára (24 óra múlva) esett vissza, majd a csúcskoncentráció 0,1%-át meg nem haladó igen kis koncentrációjú, hosszú időszak következett.

### Elimináció

Az intravénásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féleletidő  $t_{1/2\alpha}$  0,24 és  $t_{1/2\beta}$  1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féleletidő,  $t_{1/2\gamma}$  146 óra. A hatóanyag a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. A korai diszpozíciós fázisokban (alfa és béta,  $t_{1/2}$ -értékkel, fent) feltételezhetően a csontokba történő gyors felvételt és a veséken keresztüli gyors kiürülést jelent.

A zoledronsav nem metabolizálódik, változatlanul ürül ki a vesén keresztül. Az első 24 órában a bevitt adag  $39 \pm 16\%$ -a ürül ki a vizelettel, míg a többi elsősorban a csontszövethez kötődik. Ez, a csontba történő felvétel minden biszfoszfonát esetén általános, és feltehetőleg a pirofoszfáttal való szerkezeti analógia következménye. Más biszfoszfonátokhoz hasonlóan a zoledronsav csontokban töltött retenciós ideje nagyon hosszú. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel, és kerül ismételt a szisztémás keringésbe, és a vesén keresztül ürül ki. A teljestest-clearance  $5,04 \pm 2,5$  l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtömegtől. A zoledronsav plazma-clearance-ének inter- és intraindividuális változása 36%, illetve 34%. Az infúziós idő 5-ről 15 percre történő növelése a zoledronsav-koncentráció 30%-os csökkenését okozta az infúzió végére, de a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékre nem volt hatása.

### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

Interakciós vizsgálatokat más gyógyszerekkel nem végeztek. Mivel a zoledronsav emberben nem metabolizálódik, és mivel úgy találták, hogy a vegyület nem, vagy csak kismértékben képes hatást kifejteni a P450 enzimrendszerre, annak közvetlen és/vagy irreverzibilis metabolizmusfüggő gátlójaként, ezért valószínűtlen, hogy a zoledronsav csökkentené a citokróm P450 enzimrendszerek által metabolizálódó anyagok metabolikus clearance-ét. A zoledronsav nem kötődik jelentős mértékben (kb. 43-55%-ban) a plazmafehérjékhez, és a kötődése koncentrációtól független. Ezért valószínűtlenek a fehérjékhez nagyfokban kötődő gyógyszerek leszorításából adódó kölcsönhatások.

## Különleges betegcsoportok (lásd 4.2 pont)

### Vesekárosodás

A zoledronsav vese clearance-e korrelációt mutatott a kreatinin-clearance-szel, a vese clearance a kreatinin-clearance értékének  $75 \pm 33\%$ -a. 64 betegben vizsgálva, ez átlagosan  $84 \pm 29$  ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Az  $AUC_{(0-24h)}$  megfigyelt csekély, körülbelül 30–40%-os növekedése enyhe-, közepes fokú vesekárosodás esetén normális veseműködésű betegekhez képest, valamint a gyógyszer akkumulációjának hiánya többszöri adagolás mellett, tekintet nélkül a vesefunkcióra, egyaránt arra utal, hogy enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) és közepes fokú vesekárosodás esetén, egészen 35 ml/perces kreatinin-clearance-ig nincs szükség a zoledronsav adagjának módosítására. Az Aclasta alkalmazása súlyosan károsodott veseműködésű betegek esetén (kreatinin-clearance  $< 35$  ml/perc) ellenjavallt, mivel a veseelégtelenség kockázata ebben a populációban fokozott.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Akut toxicitás

A legnagyobb nem letális egyszeri intravénás adag 10 mg/ttkg volt egérben és 0,6 mg/ttkg patkányban. Egyszeri adagolású infúziós vizsgálatokban az 1,0 mg/ttkg adagot (az AUC alapján a javasolt humán terápiás expozíció hatszorosa) 15 percen keresztül beadva a kutyák jól tolerálták, és a veseműködést sem befolyásolta.

### Szubkrónikus és krónikus toxicitás

Az intravénás infúziós vizsgálatokban a zoledronsav renális tolerálhatóságát igazolták: a patkányok a három naponként, összesen hat alkalommal adott 0,6 mg/ttkg adagú 15 perces infúziókat (az a kumulatív dózis, amely a körülbelül hatszoros humán terápiás expozícióhoz tartozó AUC-szinteknek felelt meg), míg a kutyák a 2–3 hetes időközönként, összesen öt alkalommal adott 0,25 mg/ttkg adagú 15 perces infúziókat (az a kumulatív dózis, amely a humán terápiás expozíció hétszeresének felelt meg) jól tolerálták. Intravénás bolus vizsgálatokban a jól tolerált adagok csökkentek a vizsgálat időtartamának növekedésével: a patkányok illetve a kutyák 4 héten keresztül jól tolerálták a napi 0,2 mg/ttkg, illetve 0,02 mg/ttkg adagokat, de 52 hétig adva csak 0,01 mg/ttkg, illetve 0,005 mg/ttkg adagokat viseltek el.

A maximálisan javasolt humán terápiás adagot elégséges mértékben meghaladó kumulatív expozíciókkal végzett hosszabb távú ismételt adagolás toxikus hatásokat idézett elő egyéb szervekben, beleértve a gyomor-bélrendszert, a májat, valamint az intravénás beadás helyét. Ezek klinikai relevanciája nem ismert. Ismételt adagolási vizsgálatok során a leggyakrabban észlelt jelenség – csaknem minden adag mellett – a primer spongiosa állomány megszorodása volt a növekedésben lévő állapotok hosszú csöves csontjainak metaphysisében, ami a vegyület farmakológiai (antireszorptív) hatását tükrözi.

### Reprodukciós toxicitás

Teratológiai vizsgálatokat két fajjal végeztek, mindkettő esetében subcutan adagolással. Teratogén hatást figyeltek meg patkányokban  $\geq 0,2$  mg/ttkg adagok mellett, amelyek külső, zsigeri és csontvázat érintő fejlődési rendellenességekben nyilvánultak meg. Dystociát figyeltek meg a patkányok esetében vizsgált legkisebb adag (0,01 mg/ttkg) mellett. Nyulak esetében nem észleltek teratogén vagy embrionális/magzati hatásokat, bár 0,1 mg/ttkg mellett maternalis toxicitás volt megfigyelhető a csökkent szérumszint következtében.

### Mutagenitás és karcinogenitás

A zoledronsav a mutagenitási tesztekben nem bizonyult mutagénnek, és a karcinogenitási tesztekben sem mutatta annak jelét, hogy bármilyen karcinogén hatással bírna.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit  
Trinátrium-citrát  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer nem kerülhet érintkezésbe kalciumot tartalmazó oldatokkal. Az Aclasta semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető össze, illetve nem adható be együtt intravénásan.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan palack: 3 év

Felnyitás után: 2°C–8°C-on 24 óra

Mikrobiológiai szempontból a készítmény azonnal felhasználandó. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért – ami rendszerint nem lehet hosszabb 2°C–8°C-on 24 óránál – a felhasználó a felelős.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

100 ml oldat áttetsző műanyag (cikloolefin polimer) palackban, mely egy fluoropolimer bevonatú bróm-butil gumidugóval és egy lepattintható résszel ellátott alumínium/polipropilén kupakkal van lezárva.

Az Aclasta egyetlen palackot tartalmazó egységcsomagolásban vagy öt darab, egyenként egy palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Csak víztiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni.

Amennyiben hűtőszekrényben tárolják az oldatot, a beadás előtt hagyják szobahőmérsékletűre felmelegedni. Az infúzió előkészítésekor az aseptikus gyakorlatot kell követni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/308/001  
EU/1/05/308/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. április 15.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. január 19.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETKEZMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy frissítésre került az implementált információs csomag a jóváhagyott indikációkban, mint az osteoporosis kezelése olyan postmenopausában lévő nőknél és férfiaknál, akiknél fokozott a csonttörések kockázata, beleértve a közelmúltban kis trauma kapcsán csípőtáji törést szenvedett betegeket is, és hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel összefüggő osteoporosis-kezelés olyan férfiaknál és postmenopausában lévő nőknél, akiknél fokozott a csonttörések kockázata. Az információs csomag a következőket tartalmazza:

- Szakorvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló információs csomag

A szakorvosoknak szóló oktatóanyagban a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Emlékeztető kártya, mely a következő kulcsfontosságú üzeneteket tartalmazza:
  - A kreatinin-clearance-t mindegyik Aclasta-kezelés előtt, az aktuális testtömeg alapján, a Cockcroft-Gault-képlet alkalmazásával ki kell számítani
  - Az Aclasta ellenjavallt < 35 ml/perc kreatinin-clearance értékű betegek esetében
  - Ellenjavallat terhes és szoptató nők esetében a lehetséges teratogenitás miatt
  - Biztosítani kell a betegek megfelelő hidrálását, különösen azoknál, akik előrehaladott korban vannak és azoknál, akik diuretikus kezelést kapnak.
  - Az Aclasta infúziót lassan, legalább 15 percen keresztül kell beadni
  - Évi egyszeri adagolási séma
  - Az Aclasta alkalmazása mellett megfelelő kalcium és D-vitamin bevitel javasolt
  - Megfelelő fizikai aktivitás, a dohányzás mellőzése és egészséges étrend kialakítása szükséges
- Betegeknek szóló információs csomag

Rendelkezésre kell bocsátani betegeknek szóló információs csomagot, melynek a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:

- Ellenjavallt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél
- Ellenjavallat terhes és szoptató nők esetében
- Megfelelő kalcium és D-vitamin-pótlás, megfelelő fizikai aktivitás, a dohányzás mellőzése és egészséges étrend kialakítása szükséges
- A súlyos mellékhatások kulcsfontosságú jelei és tünetei
- Mikor kell az egészségügyi szakember sürgős segítségét kérni

Továbbá a következő dokumentumokat is tartalmaznia kell a betegeknek szóló tájékoztató csomagnak:

- Betegtájékoztató
- Betegeknek szóló emlékeztető kártya az állkapocs osteonecrosisról

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **EGYSÉGCSOMAG KARTONDOBOZA (BLUE BOX-SZAL)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aclasta 5 mg oldatos infúzió  
zoledronsav

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy 100 ml-es palack 5 mg vízmentes zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, trinátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió

Egy 100 ml-es palack

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Csak egyszeri használatra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
Felnyitás után: 2–8°C-os hőmérsékleten 24 óra.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/308/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

### **PALACK CÍMKE**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aclasta 5 mg oldatos infúzió  
zoledronsav

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

1 palack 5 mg vízmentes zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, trinátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió

100 ml

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Csak egyszeri használatra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
Felnyitás után: 2–8°C-os hőmérsékleten 24 óra.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

Egységcsomagolás

Gyűjtőcsomagolás

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aclasta 5 mg oldatos infúzió  
zoledronsav

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy 100 ml-es palack 5 mg vízmentes zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, trinátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió

Egy 100 ml-es palack  
Gyűjtőcsomag része. Külön-külön nem árusítható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Csak egyszeri használatra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
Felnyitás után: 2°C - 8°C-os hőmérsékleten 24 óra.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/308/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A GYŰJTŐCSOMAGOK KÜLSŐ DOBOZÁN FELTÜNTETENDŐ ADATOK (A BLUE BOX MAGÁBAN FOGLALÁSÁVAL)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aclasta 5 mg oldatos infúzió  
zoledronsav

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy 100 ml-es palack 5 mg vízmentes zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Mannit, trinátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió

Gyűjtőcsomag: 5 darab 100 ml-es palack.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Csak egyszeri használatra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
Felnyitás után: 2°C - 8°C-os hőmérsékleten 24 óra.

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/308/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Aclasta 5 mg oldatos infúzió

zoledronsav

**Mielőtt kapná ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aclasta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aclasta beadása előtt
3. Hogyan kapja az Aclasta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aclasta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Aclasta és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Aclasta zoledronsav hatóanyagot tartalmaz. A biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és a változó kor utáni nők, illetve felnőtt férfiak csontritkulása vagy gyulladáscsökkentő kortikoszteroid-kezelése okozta csontritkulására, illetve a csontok Paget-kórjának kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

#### **Csontritkulás**

A csontritkulás (oszteoporózis) egy olyan betegség, melynek velejárója a csontok elvékonyodása és meggyengülése, és gyakori a változó kor (klimax) után lévő nőknél, de férfiaknál is előfordulhat. A változó korban a nők petefészkéi abbahagyják a női nemi hormon, az ösztrogén termelését, ami segít megőrizni a csontok egészségét. A változó kor után csontvesztés következik be, a csontok gyengébbé válnak, és könnyebben törnek el. Csontritkulás férfiaknál és nőknél is kialakulhat a hosszan tartó szteroid-kezelést követően, mely befolyásolja a csont szilárdságát. Sok csontritkulásos betegnél nincsenek tünetek, de ettől még fennáll náluk a csonttörés veszélye, mivel a csontritkulás gyengíti a csontjaikat. A vérkeringésben lévő nemi hormonok, főként az androgénekből képződő ösztrogének szintjének csökkenése, szintén szerepet játszhat a férfiaknál észlelt, fokozatosan kialakuló csontvesztésben. Az Aclasta nőknél és férfiaknál egyaránt erősíti a csontokat, és ezért kisebb a valószínűsége, hogy eltörjenek. Az Aclasta-t azon betegeknek is adják, akiknek kisebb sérülés, például elesés következtében csípőtörésük volt, és ezért újabb csonttörések szempontjából nagyobb kockázatnak vannak kitéve.

## **A csontok Paget-kórja**

Normális folyamat, hogy a régi csont felszívódik, és helyét új csontanyag foglalja el. Ezt a folyamatot a csont átalakulásának nevezik. Paget-kórban a csont átalakulása túl gyors, és az új csont képződése rendellenes módon zajlik, amitől a keletkező csontanyag a normálisnál gyengébb. Ha nem kezelik a betegséget, akkor a csontok eldeformálódhatnak, fájdalmassá válhatnak és el is törhetnek. Az Aclasta visszaállítja a csont átalakulásának normális folyamatát, normális csontképződést biztosít, és így helyreállítja a csontok szilárdságát.

## **2. Tudnivalók az Aclasta beadása előtt**

Mielőtt Aclasta-t kapna, gondosan kövesse a kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől kapott valamennyi utasítást.

### **Tilos Aclasta-t kapnia**

- ha allergiás a zoledronsavra, egyéb biszfoszfonátokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha hipokalcémiás (ez azt jelenti, hogy a vérében túl alacsony a kalciumszint).
- ha súlyos veseproblémái vannak.
- ha terhes.
- ha szoptat.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Aclasta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha bármilyen más, zoledronsavat tartalmazó készítménnyel kezelik, ami az Aclasta-nak is a hatóanyaga (a zoledronsavat felnőtt betegek bizonyos típusú rákos daganatai kezelésére is alkalmazzák, hogy megelőzzék a csontszövődmények fellépését, illetve csökkentsék a kalcium mennyiségét).
- ha veseproblémája van, vagy volt már korábban.
- ha nem tud naponta kalciumpótlókat szedni.
- ha néhány vagy minden mellékpajzsmirigyt sebészi úton eltávolították.
- ha egy szakaszt eltávolítottak a bélrendszeréből.

A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be csonttritkulás miatt Aclasta-t (zoledronsavat) kapó betegeknél. Az állkapocscsont elhalása a kezelés leállítását után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocscsont elhalásának kialakulását, mivel ez fájdalmas betegség, amelynek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocscsont-elhalás kockázatának csökkentése érdekében bizonyos óvintézkedéseket kell tenni.

Mielőtt Aclasta-kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél.
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen.
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát).
- korábban biszfoszfonáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak).
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont).
- rákos beteg.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy az Aclasta-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Aclasta-val kezelik, megfelelő szájjapolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt Aclasta-val kezelik. Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocscsont elhalásának a tünetei lehetnek.

### **Ellenőrző vizsgálat**

Kezelőorvosának az Ön veseműködésének (kreatininszint) ellenőrzése érdekében az Aclasta minden egyes adagja előtt vérvizsgálatot kell végeznie. Fontos, hogy néhány órával az Aclasta beadása előtt megigyon legalább 2 pohár folyadékot (például vizet), ahogy arra az egészségügyi személyzet utasította.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Aclasta 18 éves életkor alatt senkinek nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és az Aclasta**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Fontos, hogy kezelőorvosa tudjon minden gyógyszerről, amit Ön szed, különösen, ha olyan gyógyszert szed, amiről ismert, hogy károsítja a vesét (pl. aminoglikozidok), vagy diuretikumot szed („vízhajtó”), amely kiszáradást okozhat.

### **Terhesség és szoptatás**

Tilos Aclasta-t kapnia, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha Aclasta-t kap, és szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg nem érzi magát jobban.

### **Az Aclasta nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 ml Aclasta injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kapja az Aclasta-t?**

Pontosan tartsa be kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### **Csontritkulás**

A készítmény szokásos adagja 5 mg, melyet évente egyszer egyetlen vénás infúzióban ad be Önnek a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Az infúzió legalább 15 percig tart majd.

Közelmúltban történt csípőtáji törése esetén az Aclasta infúziót a csípőtáji törés műtétét követően két héttel vagy még később javasolt beadni.

Fontos, hogy a kezelőorvosa utasítása szerint kalcium- és D-vitamin-pótlást kapjon (pl. tablettákban).

Csontritkulásban az Aclasta egy éven keresztül hat. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mikor kell kapnia a következő adagot.

### **Paget-kór**

A Paget-kór kezelésére az Aclasta kizárólag a csontok Paget-kórjának kezelésében jártas orvosok által írható fel.

A készítmény szokásos adagja 5 mg, melyet egy kezdő vénás infúzióban ad be Önnek a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Az infúzió legalább 15 percig tart majd. Az Aclasta hatása több mint egy évig tarthat, és kezelőorvosa tájékoztatja Önt, ha újra kezelésre lesz szüksége.

Kezelőorvosa tanácsolhatja Önnek, hogy az Aclasta beadása után szedjen kalcium- és D-vitamin-pótló készítményt (pl. tablettákat), legalább az első tíz napban. Fontos, hogy gondosan kövesse ezt a tanácsot, így a vére kalciumszintje nem lesz túl alacsony az infúzió utáni időszakban. A hipokalcémiát kísérő tünetekről kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt.

### **Az Aclasta egyidejű bevétele étellel és itallal**

Gondoskodjon arról, hogy az Aclasta-kezelés előtt és után elegendő folyadékot igyon (legalább egy vagy két pohárral), ahogy arra kezelőorvosa utasította. Ez segít megelőzni a kiszáradást. Az Aclasta-kezelés napján szokásos módon étkezhet. Ez különösen fontos azoknál a betegeknél, akik diuretikumokat („vízhajtó tablettákat”) szednek, és az idős betegeknél (65 éves vagy idősebb betegek).

### **Ha kihagyta az Aclasta egy adagját**

Amint lehet, keresse fel kezelőorvosát vagy a kórházat, hogy újabb időpontot kapjon.

### **Mielőtt abbahagyja az Aclasta-kezelést**

Ha azon gondolkodik, hogy abbahagyja az Aclasta-kezelést, kérjük, menjen el a következő megbeszélte időpontra, és beszélje ezt meg kezelőorvosával. Kezelőorvosa tanácsot ad Önnek, és eldönti, mennyi ideig kell kapja az Aclasta-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az első infúzióval járó mellékhatások nagyon gyakoriak (a betegek több mint 30%-ánál jelentkeznek), de a későbbi infúziók után kevésbé gyakoriak. A mellékhatások többsége, mint a láz és a hidegrázás, az izom- és az ízületi fájdalom, valamint a fejfájás az Aclasta adagja utáni első 3 napban jelentkeznek. A tünetek rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, és három napon belül elmúlnak. Kezelőorvosa enyhe fájdalomcsillapítót, például ibuprofent vagy paracetamolt javasolhat, ami csökkenti ezen mellékhatások kialakulásának gyakoriságát. Annak esélye, hogy ezek a mellékhatások kialakuljanak Önénél, az Aclasta következő adagjainál csökken.

### **Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**

#### Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

A változó kor után kialakuló csontritkulásra Aclasta-kezelést kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy az Aclasta okozza-e ezt a szívritmuszavart, de el kell mondja kezelőorvosának, ha ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta az Aclasta-t.

#### Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

A szemek duzzanata, vörössége, fájdalma és viszketése, vagy a szem fényérzékenysége.

#### Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

#### Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A szájüregben és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregben vagy az állkapocsban, lerakódás, zsibbadás vagy elnehezülés érzés az állkapocsban vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha az Aclasta-kezelés ideje alatt vagy a kezelés leállítását után ilyen tüneteket észlel.

Vesebetegségek (pl. csökkent vizeletürítés) jelentkezhetnek. Kezelőorvosának az Aclasta minden egyes adagja előtt vérvizsgálatot kell végeznie az Ön veseműködésének ellenőrzésére. Fontos, hogy néhány órával az Aclasta beadása előtt megigyon legalább 2 pohár folyadékot (például vizet), ahogy arra az egészségügyi személyzet utasította.

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához.

### **Az Aclasta-nak egyéb mellékhatásai is lehetnek**

#### Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

Láz

#### Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Fejfájás, szédülés, hányinger, hányás, hasmenés, izomfájdalom, csont- és/vagy ízületi fájdalom, hát-, kar- vagy lábfájás, influenzaszerű tünetek (pl. fáradtság, hidegrázás, ízületi és izomfájdalom), hidegrázás, fáradtságérzés és érdeklődéshiány, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet, duzzanat és/vagy fájdalom az infúzió beadásának helyén.

A Paget-kóros betegeknél a vér alacsony kalciumszintje által okozott tünetekről számoltak be, mint például izomgörcsök, valamint zsibbadás vagy bizsergés érzése, különösen a száj körül.

#### Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Influenza, felsőlégúti fertőzések, csökkent vörösvértestszám, étvágytalanság, álmatlanság, csökkent éberséget és beszűkült tudatot okozó álmoság, bizsergő érzés vagy zsibbadás, rendkívüli fáradtság, remegés, átmeneti eszméletvesztés, fájdalommal és kivörösődéssel járó szemfertőzés vagy irritáció vagy gyulladás, forgó jellegű szédülés, vérnyomásemelkedés, kipirulás, köhögés, nehézlégzés, emésztési zavar, hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság, gyomorégés, bőrkiütés, fokozott verejtékezés, viszketés, a bőr kivörösödése, nyakfájás, az izmokban, csontokban és/vagy ízületekben beálló merevség, ízületi duzzanat, izomgörcsök, vállfájás, a mellkasi izmokban és bordákban jelentkező fájdalom, ízületi gyulladás, izomgyengeség, a veseműködést értékelő laboratóriumi vizsgálatok kóros eredményei, a szokottnál gyakoribb vizeletürítés a kezek, bokák vagy láb feldagadása, szomjúság, fogfájás, ízérzés zavara.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Ritkán a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csontritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, ha fájdalmat, gyengeséget, kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktáján, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet. A vér alacsony foszfátszintje.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Súlyos allergiás reakciók, köztük szédülés és nehézlégzés, főleg az arc és a torok bedagadása, vérnyomáscsökkenés, akutfázis-reakciók (beadást követő tünetek, például a láz, hányás és hasmenés) következtében kialakuló vízvesztés.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Aclasta-t tárolni?**

Kezelőorvosa, gyógyszerésze, illetve a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell az Aclasta-t megfelelően tárolni.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A bontatlan palack különleges tárolást nem igényel.
- A mikrobiológiai szennyeződés elkerülése érdekében a palack felnyitása után a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért – ami rendszerint nem lehet hosszabb 2°C–8°C-on 24 óránál – a felhasználó a felelős. A beadás előtt hagyni kell, hogy a lehűtött oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Aclasta?**

- A készítmény hatóanyaga a zoledronsav. A palackban lévő 100 ml oldat 5 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).  
Egy milliliter oldat 0,05 mg vízmentes zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők: mannit, trinátrium-citrát, injekcióhoz való víz.



### **Milyen az Aclasta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Aclasta tiszta, színtelen oldat. 100 ml-es műanyag palackban, felhasználásra kész oldatos infúzióként kerül forgalomba. Egyetlen palackot tartalmazó egységcsomagolásban vagy öt darab, egyenként egy palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Írország

### **Gyártó**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Danmark**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

#### **Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

#### **Norge**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

#### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

#### **España**

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

#### **Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Sandoz S.R.L.  
Tel: +40 21 40751 60

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Sandoz A/S  
Tel: +45 63 95 10 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## TÁJÉKOZTATÓ AZ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREK SZÁMÁRA

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak (lásd 3. pont):

### Hogyan kell előkészíteni és alkalmazni az Aclasta-t?

- Az Aclasta 5 mg oldatos infúzió közvetlenül felhasználható.

Csak egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. Csak tiszta, részecskétől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni. Az Aclasta semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető össze, illetve nem adható be együtt intravénásan, és külön levegőztető infúziós szereléken keresztül kell beadni, állandó sebességgel. Az infúzió beadásának ideje nem lehet rövidebb 15 percnél. Az Aclasta nem kerülhet érintkezésbe kalciumot tartalmazó oldatokkal. Amennyiben hűtőszekrényben tárolják az oldatot, felhasználás előtt hagyják szobahőmérsékletűre felmelegedni. Az infúzió előkészítésekor az aseptikus gyakorlatot kell követni. Az infúzió beadását a standard orvosi gyakorlatnak megfelelően kell lefolytatni.

### Hogyan kell tárolni az Aclasta-t?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A bontatlan palack különleges tárolást nem igényel.
- A mikrobiológiai szennyeződés elkerülése érdekében a palack felnyitása után a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért – ami rendszerint nem lehet hosszabb 2–8°C-on 24 óránál – a felhasználó a felelős. A beadás előtt hagyni kell, hogy a lehűtött oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.