

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 100 ml oldatot tartalmazó üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

Egy ml oldat 0,04 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió  
Tiszta, színtelen oldat

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

- Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő felnőtt betegek csontrendszeret érintő eseményeinek (patológiás törések, csigolyakompresszió, a csontok besugárzása vagy műtete, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzésére.
- Tumor indukálta hypercalcaemia (TIH) kezelése felnőtt betegeknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknek a Zoledronsav medac-ot csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember írhatja fel és adhatja be. A Zoledronsav medac-kal kezelt betegeknek át kell adni a betegtájékoztatót és a beteglelkeztető kártyát.

#### Adagolás

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzése

*Felnőttek és idősek*

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav 3–4 hetenként.

A betegeknek per os napi 500 mg kalciumpótlást és 400 NE D-vitamint is kell kapniuk.

A csontáttétes betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzése céljából történő kezeléséről hozott döntéskor tekintetbe kell venni, hogy a kezelés hatásának kialakulása 2-3 hónap.

#### A TIH kezelése

*Felnőttek és idősek*

Hypercalcaemiában (az albuminra korrigált szérumszint  $\geq 12,0$  mg/dl vagy  $3,0$  mmol/l) az ajánlott adag egy egyszeri 4 mg-os zoledronsav dózis.

## Vesekárosodás

### *TIH:*

A TIH-ben és egyúttal súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek zoledronsav-kezelése csak a várható kockázat és haszon mérlegelése után jöhet szóba. A klinikai vizsgálatok során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumban a kreatininszintje a 400 µmol/l vagy 4,5 mg/dl értéket meghaladta. Nincs szükség dózismódosításra azon TIH-es betegek esetében, akik szérumban a kreatininszintje 400 µmol/l vagy 4,5 mg/dl alatt van (lásd 4.4 pont).

### *Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeri érintő eseményeinek megelőzése:*

Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztatikus csontelváltozásokban szenvedő betegek zoledronsav-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumban a kreatininszintet és a kreatinin-clearance-et. A kreatinin-clearance a Cockcroft-Gault képlet segítségével számolható ki a szérumban a kreatininből. A zoledronsav nem javasolt azon betegek számára, akiknek a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásuk volt (aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance < 30 ml/perc). A klinikai vizsgálatok során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumban a kreatininszintje meghaladta a 265 µmol/l vagy 3 mg/dl értéket.

Az egészséges veseműködésű betegeknek (a definíció szerint a kreatinin-clearance > 60 ml/perc) a zoledronsav 4 mg/100 ml oldatos infúziót közvetlenül, minden további előkészítés nélkül be lehet adni. Azon csontmetasztázisokban szenvedő betegek esetében, akiknek a kezelés megkezdése előtt enyhe-, közepes fokú vesekárosodásuk volt – aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance 30–60 ml/perc – az alábbi zoledronsav adag javasolt (lásd még 4.4 pont):

<b>Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)</b>	<b>Javasolt zoledronsav dózis*</b>
> 60	4,0 mg zoledronsav
50 – 60	3,5 mg* zoledronsav
40 – 49	3,3 mg* zoledronsav
30 – 39	3,0 mg* zoledronsav

\*A dózisokat 0,66 (mg•óra/l) AUC (kreatinin-clearance=75 ml/perc) célérték feltételezésével számolták ki. A károsodott veseműködésű betegek csökkentett adagjaival várhatóan ugyanolyan AUC érhető el, mint a 75 ml/perc kreatinin-clearance-ű betegek esetében.

A kezelés megkezdését követően a zoledronsav minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérumban a kreatininszintet, és a veseműködés romlása esetén a kezelést fel kell függeszteni. A klinikai vizsgálatokban a vesefunkció romlását az alábbiak jelentették:

- normál kiindulási kreatininszintű (< 1,4 mg/dl vagy < 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 0,5 mg/dl vagy 44 µmol/l;
- kóros kiindulási kreatininszintű (> 1,4 mg/dl vagy > 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 1 mg/dl vagy 88 µmol/l.

Klinikai vizsgálatokban a zoledronsav-kezelést csak akkor kezdték újra, amikor a kreatininszint már nem haladta meg 10%-kal a kiindulási értéket (lásd 4.4 pont). A zoledronsav-kezelést a terápia megszakítása előtti adaggal kell újratekdeni.

### *Gyermekek és serdülők*

A zoledronsav biztonságosságát és hatásosságát 1–17 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

## Az alkalmazás módja

### Intravénás alkalmazás.

A Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúziót egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

Az egészséges veseműködésű betegeknél, melynek definíciója, hogy a kreatinin-clearance > 60 ml/perc, a zoledronsav 4 mg/100 ml oldatos infúziót tilos tovább hígítani.

Az enyhén - közepesen súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél csökkentett Zoledronsav medac 4 adagok alkalmazása javasolt (lásd fent „Adagolás” és 4.4 pont).

Azon betegek csökkentett dózisainak elkészítéséhez, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance-e  $\leq 60$  ml/perc, lásd az alábbi, 1. táblázatot. Szívja ki az üvegből a Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió javallott dózisát, és pótolja azt azonos térfogatú steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval.

**1. táblázat:** A Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió csökkentett dózisainak elkészítése

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Szívja ki az alábbi mennyiséget a Zoledronsav medac oldatos infúzióból (ml)	Pótolja az alábbi mennyiségű steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval (ml)	Korrigált dózis (mg zoledronsav 100 ml-ben)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

A Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúziót tilos más infúziós oldatokkal keverni, és egyszeri intravénás oldatként, külön infúziós szereléken át kell beadni.

A betegeket a zoledronsav alkalmazása előtt és azt követően kellően hidratált állapotban kell tartani.

### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, más biszfoszfonáttal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Általános megfontolások

A zoledronsav adása előtt meg kell állapítani, hogy a betegek megfelelően hidratáltak-e.

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrállását kerülni kell.

A hypercalcaemiával kapcsolatos standard metabolikus paraméterek, mint a szérum kalcium-, foszfát- és magnéziumszint a zoledronsav-kezelés megkezdése után gondosan ellenőrizendők. Ha hypocalcaemia, hypophosphataemia vagy hypomagnesaemia lép fel, rövid távú kiegészítő kezelésre lehet szükség. A kezeletlen hypercalcaemiás betegek vesefunkciója általában bizonyos mértékben beszűkült, ezért megfontolandó a vesefunkció gondos monitorozása.

Az osteoporosis javallatára, illetve a csont Paget-kóros elváltozásának kezelésére egyéb, hatóanyagként zoledronsavat tartalmazó gyógyszerek állnak rendelkezésre. A Zoledronsav medac-kal kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg ilyen gyógyszerekkel vagy bármilyen más biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen szerek kombinált hatásai nem ismertek.

#### Veseelégtelenség

Bizonyítottan vesekárosodásban szenvedő és TIH-es betegek esetében gondosan mérlegelni kell, hogy vajon a zoledronsav-kezelés potenciális terápiás előnye felülmúlja-e a lehetséges kockázatot.

Csontmetasztázisban szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek preventív kezelésének eldöntésekor figyelembe kell venni, hogy a kezelés hatása 2–3 hónappal a kezelés megkezdése után érvényesül.

A zoledronsavval kapcsolatban is beszámoltak vesekárosodásról. A dehidráció, ill. a kezelés előtt fennálló vesekárosodás, a zoledronsav és más biszfoszfonátok többszörös kezelési ciklusa, valamint más nefrotoxikus gyógyszerek alkalmazása olyan tényezők, melyek hozzájárulhatnak a vesefunkció romlásához. Habár a 4 mg-os zoledronsav adag 15 percnél hosszabb idejű beadásával a kockázat csökkentett, vesekárosodás így is bekövetkezhet. A 4 mg zoledronsav kezdő adagjának vagy egyszeri adagjának alkalmazása után vesekárosodásról, veseelégtelenségig történő progresszióról, illetve dialízisről számoltak be. Néhány beteg esetében szérumszint emelkedés is előfordult a csontrendszeret érintő események megelőzésére adott zoledronsav ajánlott adagjainak krónikus alkalmazásakor, habár sokkal ritkábban.

A zoledronsav minden egyes adagjának beadása előtt meg kell határozni a betegek szérumszintjét. Azoknál a csontmetasztázisos betegeknél, akiknek enyhe-, közepes fokú vesekárosodásuk van, a kezelés megkezdése a zoledronsav kisebb adagjaival javasolt. A zoledronsav alkalmazása felfüggesztendő azon betegeknél, akiknél a kezelés ideje alatt veseműködés romlás következik be. A zoledronsav-kezelés csak akkor kezdhető el újra, amennyiben a szérumszint már nem haladja meg 10%-kal a kiindulási értéket (lásd 4.2 pont). A zoledronsav-kezelést ugyanabban a dózisban kell újratekinteni, mint amilyen dózisban a kezelés megszakítása előtt adták.

A zoledronsav vesefunkcióra gyakorolt lehetséges hatását figyelembe véve, mivel nem rendelkezünk kellő adattal a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan (klinikai vizsgálatokban szérumszint  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  vagy  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  a TIH-es, ill.  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  vagy  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  a csontmetasztázisos daganatos), ill. a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (kreatinin-clearance  $< 30 \text{ ml/perc}$ ) vonatkozó farmakokinetikai adatok is korlátozottak, a zoledronsav-kezelés a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem javasolt.

#### Májelégtelenség

Mivel a súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél kapcsolatban csak kevés klinikai adat áll rendelkezésre, erre a betegcsoportra vonatkozóan különösebb ajánlások nem adhatók.

#### Osteonecrosis

##### Állkapocs osteonecrosis

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően nem gyakran az állkapocs osteonecrosisáról (ONJ) számoltak be zoledronsavval kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalat és a szakirodalom azt mutatja, hogy gyakrabban számolnak be ONJ-ről a daganat típusától függően (előrehaladott emlőrák, myeloma multiplex). Egy vizsgálatban igazolták, hogy az ONJ gyakrabban jelent meg myelomában szenvedő betegeknél, mint más daganatos megbetegedések esetén (lásd 5.1 pont).

A kezelés megkezdését vagy az újabb kúrát el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknél nem gyógyult, nyílt lágyrész elváltozás áll fenn a szájban, kivéve a sürgősségi eseteket. Kockázati tényezők egyidejű fennállása esetén a biszfoszfonát-kezelés előtt fogászati vizsgálat ajánlott a betegeknél, amelynek során el kell végezni a megfelelő megelőző fogászati beavatkozásokat és az előny-kockázat egyénre szabott értékelését.

Az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni az ONJ-kialakulás egyéni kockázatának meghatározásánál:

- A biszfoszfonátok hatékonysága (a nagyon hatékony vegyületek esetében nagyobb a kockázat), a beadási mód (a parenterális beadás esetében nagyobb a kockázat) és a biszfoszfonát kumulatív dózisa;
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés) dohányzás;
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyaki és a feji régió sugárterápiája, kortikoszteroidok;
- Fogbetegség az anamnézisben, gyenge szájhigiéné, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások (pl. foghúzás) és rosszul illeszkedő protézis.

Minden beteg figyelmét fel kell hívni a helyes szájhigiéne fenntartására, a rendszeres fogászati ellenőrzésen való részvételre, illetve hogy azonnal be kell számolniuk a Zoledronsav medac-kal végzett kezelés során esetlegesen tapasztalt bármilyen szájúregi tünetről, például a fogak mozgásáról, fájdalomról vagy duzzanatról, illetve nem gyógyuló sebekről vagy váladékozásról. A kezelés alatt invazív fogászati beavatkozások csak alapos megfontolást követően végezhetők, és a zoledronsav beadása körüli időszakban kerülendők.

Azon betegek esetében, akiknek a biszfoszfonát kezelés alatt állkapocs osteonecrosis alakul ki, a szájsebészeti beavatkozás ronthatja az állapotot. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy amennyiben fogászati beavatkozásra van szükség, a biszfoszfonát kezelés megszakítása csökkenti-e az állkapocs osteonecrosis kockázatát.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél ONJ alakul ki, a kezelőorvosnak és az ONJ kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szoros együttműködésben kell kidolgoznia.

Megfontolandó a zoledronsav-kezelés átmeneti megszakítása az állapot rendeződéséig és – amennyiben lehetséges – az állapothoz hozzájáruló kockázati tényezők mérsékléséig.

#### Más anatómiai lokalizációk osteonecrosis

Biszfoszfonátok alkalmazásakor a külső hallójárat osteonecrosisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat osteonecrosisának 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 osteonecrosisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

Ezenkívül egyéb helyek, mint a csípő és a femur osteonecrosisának egyes eseteit is jelentették, főleg Zoledronsav medac-kal kezelt felnőtt daganatos betegeknél.

#### Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követően súlyos és esetenként a munkavégzést akadályozó csont-, ízületi- és/vagy izomfájdalomról számoltak be a biszfoszfonátokkal, köztük zoledronsavval kezelt betegek esetében. Azonban ezek a bejelentések nem voltak gyakoriak. A tünetek megjelenéséig eltelt idő a kezelés megkezdésétől számított egy nap – több hónap között változott. A legtöbb beteg tünete enyhült, miután a kezelést abbahagyták. A betegek egy részében a tünetek visszatértek a zoledronsav vagy más biszfoszfonát újbóli alkalmazásának hatására.

#### A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó 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 anélkül 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.

#### Hypocalcaemia

Hypocalcaemiát jelentettek zoledronsav -val kezelt betegeknél. A súlyos hypocalcaemia eseteihez kapcsolódóan szívritmuszavarokat és neurológiai mellékhatásokat (beleértve convulsiókat,

hypaesthesiát és tetaniát is) jelentettek. Kórházi ápolást igénylő súlyos hypocalcaemia eseteit jelentették. Egyes esetekben a hypocalcaemia életveszélyes lehet (lásd 4.8 pont). Óvatosság ajánlott, ha zoledronsavat olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről ismert, hogy hypocalcaemiát okoznak, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát eredményez (lásd 4.5 pont). A zoledronsav-kezelés megkezdése előtt a szérumszintet meg kell mérni, és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A betegeket megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesíteni.

#### Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A klinikai vizsgálatokban a zoledronsavat az általánosan használt daganatgátló szerekkel, diuretikumokkal, antibiotikumokkal és fájdalomcsillapítókkal adták együtt anélkül, hogy klinikailag megállapítható interakciókat észleltek volna. A zoledronsav alig kötődik plazmafehérjékhez és *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket sem (lásd 5.2 pont), de erre vonatkozó klasszikus klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Biszfoszfonátok aminoglikozidokkal, kalcitoninnal vagy kacsdiuretikumokkal történő együttadása esetén óvatosság ajánlott, mert ezek a hatóanyagok additív hatásúak lehetnek, és a kelleténél tartósabb, alacsonyabb szérumszintet eredményezhetnek (lásd 4.4 pont).

Óvatosság szükséges, amikor a zoledronsavat más, potenciálisan nephrotoxicus gyógyszerrel alkalmazzák együtt. Külön figyelmet kell fordítani a kezelés alatt esetleg kialakuló hypomagnesaemiára is.

Myeloma multiplexes betegeknél a vesekárosodás kockázata megnőhet, ha a zoledronsavat talidomiddal adják együtt.

Zoledronsavval és anti-angiogen gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mivel ezen gyógyszerek együttes alkalmazásakor az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) gyakoribb előfordulását tapasztalták.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A zoledronsav terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A zoledronsav alkalmazása nem javallt terhesség alatt. A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A zoledronsav alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

#### Termékenység

A zoledronsav szülő és F1 generáció termékenységre gyakorolt, potenciális mellékhatásait patkányoknál értékelték. Az eredmény fokozott farmakológiai hatásokat mutatott, amelyek vélhetően a vegyületnek a csontrendszeri kalcium-metabolizációt gátló hatásával függnek össze, mely az ellés körüli időszakban hypocalcaemiát, ami biszfoszfonát csoportosítás, valamint dystociát és a vizsgálat korai befejezését eredményezte. Így ezek az eredmények eleve kizárták a zoledronsav humán termékenységre gyakorolt pontos hatásának a meghatározását.

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

Az olyan mellékhatások, mint a szédülés és a somnolencia befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért a zoledronsav alkalmazása mellett gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak óvatosan lehet.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A zoledronsav alkalmazását követő 3 napon belül számoltak be egy akut fázis reakcióról, melynek tünetei közé tartozik a csontfájdalom, láz, fáradtság, arthralgia, myalgia, hidegrázás és az arthritis, bekövetkező ízületi duzzanattal. Ezek a tünetek rendszerint néhány napon belül elmúlnak (lásd a kiválasztott mellékhatások leírását).

Az alábbiak a zoledronsav alkalmazásával járó, fontos azonosított kockázatok az engedélyezett indikációkban:

beszűkült veseműködés, az állkapocs osteonecrosis, akut fázis reakció, hypocalcaemia, pitvarfibrilláció, anaphylaxia, interstitialis tüdőbetegség. Ezeknek az azonosított kockázatoknak a gyakoriságait a 2. táblázat mutatja.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázatban feltüntetett mellékhatások adatai túlnyomórészt a 4 mg zoledronsavval végzett krónikus kezelés klinikai vizsgálataiból és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származnak:

#### 2. táblázat

A mellékhatások a gyakoriság csökkenő sorrendjében vannak felsorolva: 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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Anaemia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, leukopenia
Ritka:	Pancytopenia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	Túlérzékenységi reakció
Ritka:	Angioneuroticus oedema
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Nem gyakori:	Szorongás, alvászavar
Ritka:	Zavartság
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés, paraesthesia, dysgeusia, hypaesthesia, hyperaesthesia, tremor, somnolencia
Nagyon ritka:	Convulsiók, hypaesthesia és tetania (hypocalcaemia következtében)
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	
Gyakori:	Conjunctivitis
Nem gyakori:	Látászavar, scleritis és szemüregi gyulladás
Ritka:	Uveitis
Nagyon ritka:	Episcleritis
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori:	Hypertonia, hypotonia, pitvarfibrilláció, ájuláshoz vagy a keringés összeomlásához vezető hypotonia
Ritka:	Bradycardia, szívritmuszavar (hypocalcaemia)



	következtében)
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori:	Dyspnoe, köhögés, bronchoconstrictio
Ritka:	Intersticiális tüdőbetegség
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Hányinger, hányás, csökkent étvágy
Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori:	Viszketés, bőrkiütés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), izzadákonyság
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
Nem gyakori:	Izomgörcsök, az állkapocs osteonecrosis
Nagyon ritka:	A külső hallójárat és egyéb anatómiai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosis (biszfoszfónátok csoportjára jellemző mellékhatás)
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori:	Vesekárosodás
Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, gyengélkedés és kipirulás)
Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, súlygyarapodás, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	
Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszint emelkedése, hypocalcaemia
Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

#### Kiválasztott mellékhatások leírása:

##### Beszűkülte veseműködés

A zoledronsavval összefüggésben veseműködési zavarról számoltak be. Egy előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzését célzó zoledronsav regisztrációs vizsgálatból gyűjtött biztonsági adatok összesített elemzésében a zoledronsav-kezeléssel várhatóan kapcsolatba hozható vesekárosodás nemkívánatos események (mellékhatások) gyakorisága a következőképpen alakult: myeloma multiplex (3,2%), prosztaták (3,1%), mellrák (4,3%), tüdő és más szolid tumorok (3,2%). A veseműködés romlásának lehetőségét esetlegesen növelő tényezők közé tartozik a dehydratio, a már meglévő beszűkülte veseműködés, a zoledronsav vagy egyéb biszfoszfónátok több cikluson keresztül történő alkalmazása, valamint a nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazása vagy az aktuálisan ajánlottnál rövidebb infúziós időtartam. A 4 mg zoledronsav kezdő dózisa vagy egy egyszeri dózis után a betegeknél a veseműködés romlásáról, veseelégtelenségig történő progresszióról és dialízisről számoltak be (lásd 4.4 pont).

### Az állkapocs osteonecrosis

Beszámoltak az állkapocs osteonecrosisáról, túlnyomórészt olyan daganatos betegeknél, akiket a csont reszorpcióját gátló gyógyszerekkel, például Zoledronsav medac-kal kezeltek (lásd 4.4 pont). Közülük sok beteg kapott kemoterápiát és kortikoszteroidokat is, valamint sokaknál helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist. A jelentett esetek legtöbbje foghúzáson, vagy más szájszészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott.

### Pitvarfibrilláció

Egy 3 évig tartó randomizált, kettős-vak, kontrollos vizsgálatban, amely az évenként egyszeri 5 mg zoledronsav placebohoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát értékelte a postmenopausális osteoporosis (PMO) kezelése során, a pitvarfibrilláció teljes előfordulási gyakorisága 2,5% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 96), és 1,9% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 75). A súlyos nemkívánatos pitvarfibrilláció események aránya 1,3% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 51), és 0,6% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 22). Az ebben a vizsgálatban észlelt aránytalanságot más, zoledronsavval végzett vizsgálatokban nem észlelték, beleértve azt is, amelyben a 4 mg zoledronsavat 3-4-hetente adták onkológiai betegeknél. A pitvarfibrillációnak az ebben az egyetlen klinikai vizsgálatban észlelt emelkedett előfordulási gyakorisága mögött álló mechanizmus nem ismert.

### Akut fázis reakció

Ez a gyógyszer okozta mellékhatás olyan tünetek összességéből áll, mint a láz, a myalgia, a fejfájás, a végtagfájdalom, a hányinger, a hányás, a hasmenés, arthralgia és az arthritis, bekövetkező ízületi duzzanattal. Kialakulásának ideje a zoledronsav infúziót követő  $\leq 3$  nap, és a reakcióra szokták még az „influenzaszerű” vagy az „adagolás utáni” tünetegyüttes kifejezést használni.

### Atípusos femur-törések

A forgalomba hozatalt követően az alábbi reakciókról számoltak be (gyakoriságuk ritka):  
Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések (biszfoszfonát csoport-mellékhatás).

### Hypocalcaemiával összefüggő mellékhatások

A hypocalcaemia egy fontos azonosított kockázat a zoledronsav elfogadott indikációiban. Mind a klinikai vizsgálati, mind a forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése alapján elegendő bizonyíték van annak alátámasztására, hogy a zoledronsav -kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között összefüggés van. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – convulsiók, hypaesthesia és tetania – közötti összefüggésre is (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 Túlادagolás**

A zoledronsav akut túlادagolásával kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott. Legfeljebb 48 mg-os zoledronsav dózisok tévedésből történő alkalmazásáról számoltak be. Gondosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik az ajánlottnál nagyobb adagokat kaptak (lásd 4.2 pont), mivel a veseműködés károsodását (beleértve a veseelégtelenséget is) és a szérumszintek (köztük a kalcium, foszfor és magnézium) eltéréseit észlelték. Hypocalcaemia esetén kalcium-glükonát infúziókat kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonátok, ATC kód: M05BA08

#### Hatásmechanizmus

A zoledronsav a biszfoszfonátok hatóanyagcsaládba tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységének gátlószere.

A biszfoszfonátok csontra gyakorolt szelektív hatása a mineralizált csonthoz való erős affinitásukon alapszik, azonban a pontos molekuláris mechanizmus, mely az osteoclast tevékenység gátlásához vezet még nem ismert. Krónikus állatkísérletekben a zoledronsav gátolja a csontreszorpciót anélkül, hogy az újraképződést, a mineralizációt vagy a csont mechanikai tulajdonságait károsan befolyásolná.

A csontreszorpciót erősen gátló hatása mellett a zoledronsav számos daganatellenes hatással is rendelkezik, amelyek hozzájárulnak a csontmetasztázisok kezelésében elért hatásosságához.

Preklinikai vizsgálatokban az alábbi tulajdonságait mutatták ki:

- *In vivo*: Az osteoclast okozta csontreszorpció gátlása, ami megváltoztatva a csontvelő mikrokörnyezetét kedvezőtlenebbé teszi a daganatsejtek növekedését, antiangiogen hatás, fájdalomcsökkentő hatás.
- *In vitro*: Az osteoblast proliferáció gátlása, a tumorsejtekre gyakorolt direkt citosztatikus és pro-apoptotikus hatás, más daganatgátló gyógyszerekkel való szinergista citosztatikus hatás, antiadhéziós/inváziós aktivitás.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzésére végzett klinikai vizsgálati eredmények*

Az első, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatban prostatacarcinomás betegekben a 4 mg zoledronsavat placebóval hasonlították össze, a csontrendszeret érintő események (Skeletal Related Events, SREs) prevencióját vizsgálva. A 4 mg zoledronsav a placebóval szemben szignifikánsan csökkentette a legalább egy, csontrendszeret érintő eseményt (SRE) elszenvedő betegek arányát, > 5 hónappal megnyújtotta az első SRE megjelenésének medián idejét, és csökkentette az egy betegre egy év alatt jutó események incidenciáját - a skeletalis morbiditási rátát. A multiplex eseményanalízis a 4 mg zoledronsav csoportban 36%-os rizikócsökkenést mutatott az SRE bekövetkeztének tekintetében a placebóhoz viszonyítva. A 4 mg zoledronsavval kezelt betegek fájdalom növekedése kisebb mértékű volt a placebo csoportban beszámoltakhoz képest, a különbség a 3., 9., 21., és 24. hónapban szignifikánssá vált. Kevesebb 4 mg zoledronsavval kezelt beteg szenvedett patológiás törést is. A kezelés hatása kevésbé volt kifejezett a blastos laesiokat mutató betegekben. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 3. táblázat mutatja.

Egy második, szolid daganatokat (emlő- és prostatacarcinomát nem) felölelő vizsgálatban a 4 mg zoledronsav szignifikánsan csökkentette az SRE-t mutató betegek arányát, > 2 hónappal megnyújtotta az első SRE megjelenésének medián idejét, és csökkentette a skeletalis morbiditási rátát. A multiplex eseményanalízis a 4 mg zoledronsav csoportban 30,7%-os rizikócsökkenést mutatott az SRE bekövetkeztének tekintetében a placebóhoz viszonyítva. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 4. táblázat mutatja.

**3. táblázat:** A hatásosság eredményei (hormonkezelésben részesülő prostatacarcinomás betegek)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledronsav	Placebo	4 mg zoledronsav	Placebo	4 mg zoledronsav	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Az SRE-s betegek aránya (%)	38	49	17	25	26	33
p-érték	0,028		0,052		0,119	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	488	321	NÉ	NÉ	NÉ	640
p-érték	0,009		0,020		0,055	
Skeletalis morbiditási ráta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-érték	0,005		0,023		0,060	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,002		NA		NA	

\* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafraktúrákat.

\*\* Az összes skeletalis esemény (összmenyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).

NÉ Nem érte el.

NA Nem értelmezhető.

**4. táblázat:** A hatásosság eredményei (szolid tumorok, emlő- és prostatacarcinomát nem felölelve)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledronsav	Placebo	4 mg zoledronsav	Placebo	4 mg zoledronsav	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Az SRE-s betegek aránya (%)	39	48	16	22	29	34
p-érték	0,039		0,064		0,173	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	236	155	NÉ	NÉ	424	307
p-érték	0,009		0,020		0,079	
Skeletalis morbiditási ráta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-érték	0,012		0,066		0,099	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,003		NA		NA	

\* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafraktúrákat.

\*\* Az összes skeletalis esemény (összmenyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).

NÉ Nem érte el.  
 NA Nem értelmezhető.

Egy harmadik randomizált, kettős-vak fázis III. vizsgálatban a 4 mg zoledronsav hatását minden 3–4 hétben adott 90 mg pamidronáttal vetették össze a legalább egy csontlaesios myeloma multiplexben vagy emlőcarcinomában szenvedő betegek esetében. Az eredmények azt mutatták, hogy a 4 mg zoledronsav éppoly hatásos volt az SRE prevenciójában, mint a 90 mg pamidronát. A multiplex eseményanalízis a pamidronáttal kezelttekkel összevetve szignifikáns rizikócsökkenést (16%) mutatott a 4 mg zoledronsavval kezelt betegek esetében. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 5. táblázat mutatja.

**5. táblázat:** A hatásosság eredményei (emlőcarcinomában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Az SRE-s betegek aránya (%)	48	52	37	39	19	24
p-érték	0,198		0,653		0,037	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	376	356	NÉ	714	NÉ	NÉ
p-érték	0,151		0,672		0,026	
Skeletális morbiditási ráta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-érték	0,084		0,614		0,015	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,030		NA		NA	

\* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafrakturákat.

\*\* Az összes skeletális esemény (összmenyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).

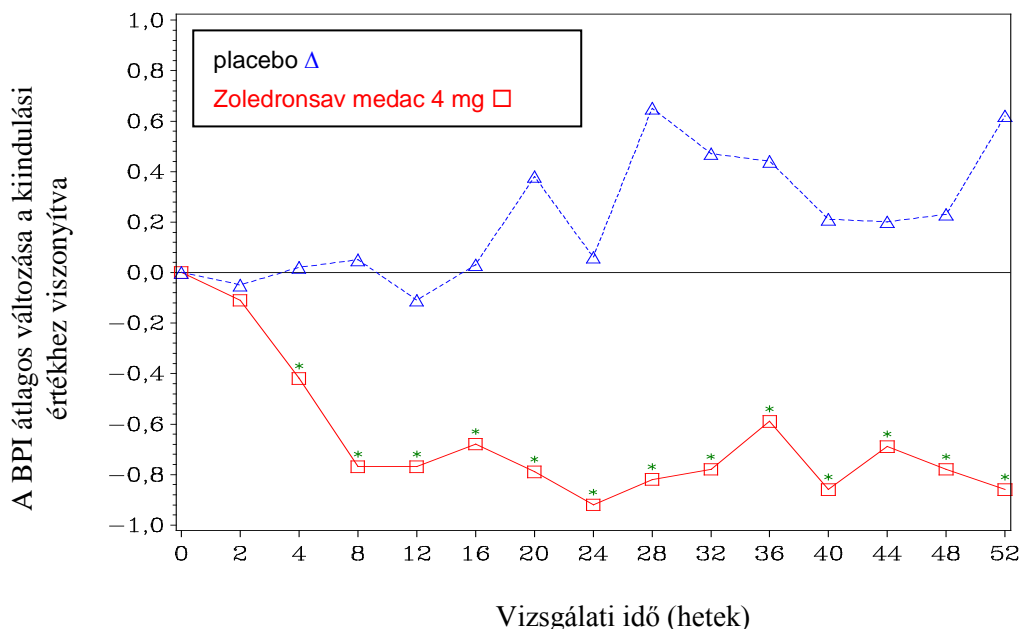
NÉ Nem érte el.  
 NA Nem értelmezhető.

A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőcarcinóma következtében kialakult, bizonyított csontmetasztázisuk volt. A vizsgálatban a 4 mg zoledronsavnak a csontrendszeri érintő eseményekre (SRE) gyakorolt hatását vizsgálták. Az SRE arány: az SRE-k összes száma (kivéve a hypercalcaemiát, és a korábbi törésekre korrigálva) osztva a teljes kockázati időtartammal. A betegek egy éven keresztül négyhetente 4 mg zoledronsavat vagy placebót kaptak. A betegeket egyenlő arányban sorolták a zoledronsav-kezelést, illetve a placebót kapó csoportokba.

Az SRE arány (esemény/emberév) 0,628 volt a zoledronsav és 1,096 a placebo mellett. Azon betegek aránya, akiknél legalább egy SRE fellépett (hypercalcaemia kivételével) 29,8% volt a zoledronsav-kezelést kapó csoportban, szemben a placebo csoportban mért 49,6%-kal ( $p=0,003$ ). Az első SRE kialakulásáig eltelt idő mediánértékét a zoledronsav-kezelést kapó csoportban a vizsgálat végéig nem érték el, és az jelentősen hosszabb volt, mint placebo mellett ( $p=0,007$ ). A zoledronsav egy többszörös esemény elemzés alapján 41%-kal csökkentette az SRE-k kialakulásának kockázatát (kockázat arány=0,59,  $p=0,019$ ) a placebohoz viszonyítva.

A zoledronsav-kezelést kapó csoportban a placebohoz viszonyítva (1. ábra) a fájdalom-pontszámok statisztikailag szignifikáns javulását (rövid fájdalom teszttel [BPI] mérve) a negyedik héten és a vizsgálat során minden további időpontban tapasztalták. A fájdalom-pontszám a zoledronsav esetében következetesen a kiindulási érték alatt volt, és a fájdalomcsökkenést az analgetikus-pontszám csökkenése kísérte.

**1. ábra:** A BPI pontszám átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva. A statisztikailag szignifikáns különbségek jelölve vannak (\* $p < 0,05$ ) a két kezelés (4 mg zoledronsav vs. placebo) összehasonlításának céljából.



#### CZOL446EUS122/SWOG vizsgálat

Ebben a megfigyeléses vizsgálatban az volt az elsődleges cél, hogy megbecsüljék az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) 3 év utáni összesített incidenciáját zoledronsavat kapó, csontáttétes rákbetegeknél. Az osteoclastgátló terápiát, egyéb daganatellenes terápiát és a fogászati ellátást a klinikai javallatnak megfelelően végezték, hogy a lehető legjobban szimulálják az intézeti és közegészségügyi ellátást. Kiinduláskor fogászati kivizsgálást javasoltak, ám az nem volt kötelező.

A 3491 értékelhető beteg közül 87 esetben igazolták az ONJ diagnózisát. Összességében az igazolt ONJ becsült, kumulatív incidenciája 3 év után 2,8% volt (95%-os CI: 2,3-3,5%). Az arány 0,8% volt az 1. évben és 2,0% volt a 2. évben. A 3 év utáni, igazolt ONJ a myelómában szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb (4,3%) és az emlőrákban szenvedő betegeknél volt a legritkább (2,4%). Az igazolt ONJ esetei statisztikailag szignifikánsan gyakoribbak voltak myeloma multiplexben szenvedő betegeknél ( $p=0,03$ ), mint az összes többi daganatbetegségben együttesen.

### Klinikai vizsgálati eredmények a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében

Tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a zoledronsav csökkenti a szérumszintet és a vizelettel történő kalciumürítést. A fázis I. dóziskereső vizsgálatban enyhe-középsúlyos TIH-ben szenvedő betegekben a hatásos adag az 1,2–2,5 mg-os dózistartományban volt.

TIH-es betegekben, hatásmeghatározás érdekében a 4 mg zoledronsavat 90 mg pamidronáttal hasonlították össze, egy előre meghatározott analízist alkalmazva, két multicentrikus alapvizsgálat (pivotál vizsgálat) eredményeinek összehasonlításával. A korrigált szérumszint gyorsabban normalizálódott a 4. napon 8 mg zoledronsav, ill. a 7. napon 4 mg és 8 mg zoledronsav alkalmazása esetén. Az alábbi válaszarányokat figyelték meg:

**6. táblázat:** A komplett választ adók arányai a kombinált TIH vizsgálatokban

	4. nap	7. nap	10. nap
4 mg zoledronsav (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronsav (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronát 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-értékek a pamidronáttal összehasonlítva.			

A normocalcaemia kialakulásáig a medián idő 4 nap volt. A relapszus kialakulásáig a medián idő (ismételt emelkedése az albuminra korrigált szérumszintnek  $\geq 2,9$  mmol/l) 30–40 nap volt a zoledronsavval kezelt csoportban, szemben a 90 mg-os pamidronát csoport 17 napjával (p-érték: 0,001 a 4 mg és 0,007 a 8 mg zoledronsav alkalmazása esetén). A két zoledronsav dózis hatása között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség.

Klinikai vizsgálatokban 69, relapszusos vagy az előző kezelésre (4 mg, ill. 8 mg zoledronsav vagy 90 mg pamidronát) refrakter beteg ismételt, 8 mg-os zoledronsav-kezelést kapott. Ezekben a betegekben a megfigyelt válaszarány 52% körül volt. Mivel ezen betegek ismételt kezelése eleve 8 mg-os adaggal történt, nincs adat a 4 mg zoledronsavval történő összehasonlításra vonatkozóan.

A tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) szenvedő betegek klinikai vizsgálati eredményei szerint az átfogó biztonságossági profil mindhárom kezelési csoportban (zoledronsav 4 mg, ill. 8 mg és pamidronát 90 mg) hasonló volt a jelleg és a súlyosság tekintetében.

### Gyermekek és serdülők

#### A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő 1-17 éves gyermekek kezelése során kapott klinikai vizsgálati eredmények

Az intravénás zoledronsav súlyos osteogenesis imperfectában (I-es, III-as és IV-es típus) gyermekgyógyászati betegek (1-17 éves) esetén mutatott hatását intravénás pamidronáthoz hasonlították egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatban, terápiás csoportonként sorrendben 74 és 76 betegnél. A vizsgálat kezelési periódusa 12 hónap volt, amit egy 4-9 hetes szűrési periódus előzött meg, melynek során legalább 2 hétig D-vitamin és elemi kalcium pótlást kaptak. A klinikai program során az 1 - < 3 éves betegek háromhavonta 0,025 mg/kg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,35 mg-os egyszeri maximális dózisban) és a 3-17 éves betegek háromhavonta 0,05 mg/kg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,83 mg-os egyszeri maximális dózisban). Kiterjesztéses vizsgálatot végeztek annak érdekében, hogy megállapítsák az évente egyszer vagy kétszer adagolt zoledronsav hosszú távú felhasználásának biztonságosságát mind általános szempontból, mind a veseműködésre gyakorolt hatás szempontjából. A 12 hónapig tartó kiterjesztéses időszakban olyan gyermekeket kezeltek, akik az alapvizsgálatban már részesültek egy éven keresztül zoledronsav vagy pamidronát kezelésben.

A vizsgálat elsődleges végpontjával a lumbális gerinc csontdenzitásának (bone mineral density, BMD) százalékos eltérése szolgált a kezelés előtti alapértékhez viszonyítva a 12 hónapig tartó kezelést követően. Bár a BMD-re gyakorolt becsült hatások hasonlóak voltak, a vizsgálat felépítése nem volt elég erőteljes annak megállapítására, hogy a zoledronsav hatásossága nem gyengébb. Főként a törés

gyakoriságában és a fájdalomban mutatott hatásosságra vonatkozólag nem mutatkozott kellő bizonyíték. Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő, zoledronsavval kezelt betegekben az alsó végtag hosszú csontjainak törését az esetek 24- (combcsont), illetve 14%-ában (sípcsont) jelentették, a pamidronáttal kezeltéknél jelentett 12- és 5%-kal szemben, függetlenül a betegség típusától és az ok-okozati viszonytól, azonban az átlagos csonttörés gyakorisága a zoledronsavval, illetve a pamidronáttal kezelt betegek esetében hasonló volt: 43% (32/74) vs 41% (31/76). A törési kockázat értékelését megnehezíti az a tény, hogy a súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő betegekben már a kórfolyamat következtében is gyakori a törések előfordulása.

Az ebben a populációban tapasztalt mellékhatások típusai hasonlóak voltak azokhoz a reakciókhoz, melyeket korábban a csontrendszert érintő előrehaladott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő felnőttek esetén már megfigyeltek (lásd 4.8 pont). Az előfordulási gyakoriság szerint csoportosított mellékhatásokat a 7. táblázat szemlélteti. A következő egyezményes besorolás a használatos: 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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**7. táblázat:** Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegekben megfigyelt mellékhatások<sup>1</sup>

<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	Gyakori:	Fejfájás
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	Gyakori:	Tachycardia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	Gyakori:	Nasopharyngitis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori:	Hányás, hányinger
	Gyakori:	Hasi fájdalom
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Gyakori:	Végtagfájdalom, ízületi fájdalom, csont- és izomfájdalom
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	Nagyon gyakori:	Láz, kimerültség
	Gyakori:	Akut fázis reakció, fájdalom
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	Nagyon gyakori:	Hypocalcaemia
	Gyakori:	Hypophosphataemia

<sup>1</sup> Az 5%-nál kisebb gyakorisággal előforduló nemkívánatos hatások orvosi értékelése azt mutatja, hogy ezek az esetek konzisztensek a zoledronsav általános biztonságossági profiljával (lásd 4.8 pont).

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetén a zoledronsav kezelés fokozottabb kockázatot jelent az akut fázis reakció, a hypocalcaemia és az ismeretlen eredetű tachycardia kialakulására, mint a pamidronát kezelés, de ez a különbség ismételt infúziót követően csökkent.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a zoledronsav vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében és előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).



## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbi farmakokinetikai adatokat (melyeket nem találtak dózisfüggőnek) 64 csontmetasztázisban szenvedő 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 zoledronsav plazmakoncentrációja gyorsan emelkedett és elérte a csúcskoncentrációt az infúzió alkalmazásának befejeztével, ezt gyors csökkenés követte a csúcskoncentráció < 10%-ára 4 óra múlva, majd < 1%-ára 24 óra múlva, majd a zoledronsav második, 28. napi infúzióját megelőzően a csúcskoncentráció 0,1%-át nem meghaladó igen kis koncentrációjú, hosszú időszak következett.

### Elimináció

Az intravenásan 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,  $t_{1/2\gamma}$  pedig 146 óra. A zoledronsav a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. 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. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel és kerül a szisztémás keringésbe, majd a vesén keresztül ürül ki. A teljes test clearance  $5,04 \pm 2,5$  l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtömegtől. 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.

Miként más biszfoszfonát esetén, a zoledronsav farmakokinetikai paraméterei is erős egyéni variációt mutattak.

Egy *in vitro* vizsgálatban a zoledronsav alacsony affinitást mutatott az emberi vér alakos elemeihez, a 30 ng/ml-től 5000 ng/ml-ig terjedő koncentrációkban, 0,59-os átlagos vér/plazma koncentrációs aránnyal. A plazmafehérje-kötődés alacsony, a nem kötött frakció a 2 ng/ml zoledronsav mellett mért 60%-tól 2000 ng/ml zoledronsav mellett mért 77%-ig terjed.

### Speciális betegcsoportok

#### Májkárosodás

A zoledronsavra vonatkozóan nincs farmakokinetikai adat a hypercalcaemiás, vagy májelégtelenségben szenvedő betegek esetében. A zoledronsav *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket, nem mutat biotranszformációt, és állatkísérletekben az alkalmazott adagok kevesebb mint 3%-a volt kimutatható a székletben, arra utalva, hogy a májfunkciónak nincs lényeges szerepe a zoledronsav farmakokinetikájában.

#### Vesekárosodás

A zoledronsav vese clearance-e korrelációt mutatott a kreatinin-clearance-szel, a vese clearance a kreatinin-clearance értékének  $75 \pm 33\%$ -a; 64 daganatos betegben vizsgálva ez átlagosan  $84 \pm 29$  ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Populációs vizsgálatok szerint a 20 ml/perc (súlyos vesekárosodás) vagy 50 ml/perc (mérsékelt fokú vesekárosodás) kreatinin-clearance-ű betegeket a 84 ml/perc kreatinin-clearance értékűekkel összehasonlítva, a megfelelő zoledronsav clearance értékek 37%, ill. 72%-on várhatók. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) vonatkozóan csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésünkre.

A zoledronsav nem kötődik a vörsejtekhez, plazmafehérjékhez való kötődése is alacsony (hozzávetőlegesen 56%), és mindezek függetlenek a zoledronsav koncentrációjától.

### Gyermekgyógyászati betegek

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekek esetén szerzett korlátozott farmakokinetikai adat arra utal, hogy a zoledronsav farmakokinetikája a 3-17 éves gyermekeknél – hasonló mg/kg dózis mellett – a felnőttekéhez hasonló. Úgy tűnik, hogy az életkor, a testtömeg, a nem és a kreatinin-clearance nincs hatással a zoledronsav szisztémás expozíciójára.

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

### Akut toxicitás

A legmagasabb nem-letális egyszeri intravénás adag 10 mg/ttkg volt egérben és 0,6 mg/ttkg patkányban.

### Szubkrónikus és krónikus toxicitás

A patkányok a szubkután és a kutyák az intravénásan alkalmazott 4 hetes zoledronsav kezelést jól tolerálták 0,02 mg/ttkg napi adagig. Patkányok a 0,001 mg/ttkg/nap szubkután, ill. a kutyák a 2–3 naponta egyszer adott 0,005 mg/ttkg intravénás adagokat 52 héten át alkalmazva szintén jól tolerálták.

Ismételt adagolás vizsgálatokban, a leggyakoribb eltérés - csaknem valamennyi dózis alkalmazásakor - a primer spongiosa állomány megnövekedése volt a növekedésben lévő állatok hosszú csöves csontjainak metaphysisében, ami az anyag farmakológiai (antireszorptív) hatásával hozható kapcsolatba.

Állatkísérletekben a krónikus, ismételt parenterális adagolás esetén a vesére vonatkozó biztonsági sáv keskeny volt, de az egyszeri (1,6 mg/ttkg) dózis és az egy hónapon át tartó ismételt (0,06–0,6 mg/ttkg/nap) adagolású vizsgálatokban a kumulatív mellékhatásmentes szintek ("no adverse event level" NOAEL) nem utaltak vesére kifejtett hatásra abban a mennyiségben, amely megfelelt vagy meghaladta a maximálisan javasolt humán terápiás adagot. A zoledronsav hosszabbtávú, ismételt alkalmazása a maximálisan javasolt humán terápiás adagban toxikus hatásokat eredményezett más szervekben, beleértve a gyomor-bélrendszert, a májat, lépet és a tüdőt, valamint az intravénás injekció beadásának helyét.

### Reprodukciós toxicitás

Patkányokban a  $\geq 0,2$  mg/ttkg szubkután zoledronsav adag teratogén volt. Bár nyulakban sem teratogenitást, sem foetotoxicitást nem észleltek, de maternalis toxicitást igen. Patkányokban a legkisebb vizsgált adag mellett (0,01 mg/ttkg) dystociát észleltek. Emberben a potenciális veszély nem ismert.

### Mutagenitás és karcinogenitás

A zoledronsav a mutagenitás tesztekben nem bizonyult mutagénnek, és a karcinogenitás tesztekben sem mutatta annak jelét, hogy bárminemű karcinogén hatással bírna.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit  
Nátrium-citrát  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer nem kerülhet érintkezésbe semmilyen kalcium-tartalmú oldattal, és tilos bármilyen más gyógyszerrel összekeverni vagy ugyanazon az infúziós szereléken keresztül intravénásan adni.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan üveg: 3 év.

Az első felnyitás után: A hígítás utáni kémiai és fizikai stabilitást 2°C – 8°C között, valamint 25°C-on 4°napig igazolták.

Üvegek, polietilénből, polivinil-kloridból vagy polipropilénből készült – 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os (m/v) glükóz oldattal előretöltött – infúziós szerelékek és infúziós zsákok esetében a hígítás utáni kémiai és fizikai stabilitást 2°C – 8°C között, valamint 25°C-on 96 óráig igazolták.

Az első felnyitás és hígítás után: Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2°C – 8°C között tárolva, kivéve ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Nem fagyasztható!

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

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

Fluoropolimer bevonatú halobutil gumidugóval és lepattintható alumínium lemezzel lezárt, színtelen, I. típusú üvegből készült üveg.

100 ml oldatot tartalmaz injekciós üvegenként.

A Zoledronsav medac 1 üveget tartalmazó csomagolásban, illetve 4 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható, melyek mindegyike egy üveget tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió kezelésével kapcsolatos további információk, köztük a Zoledronsav medac felhasználásra kész üveg alkalmazásával a csökkentett adagok elkészítésére vonatkozó útmutatás a 4.2 pontban található.

Az infúzió elkészítése során aszeptikus módszereket kell követni. Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni.

Helyes, ha az egészségügyi szakemberek a fel nem használt Zoledronsav medac-ot nem a szennyvízelvezető rendszeren keresztül semmisítik meg.

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

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

EU/1/12/779/004

EU/1/12/779/005

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. augusztus 03.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. április 28.

**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(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **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 farmakovigilanciái 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 gondoskodnia kell az állkapocs osteonecrosisára vonatkozó emlékeztető kártya alkalmazásáról.

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **1 ÜVEG CÍMKÉJE**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió

zoledronsav

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

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

Oldatos infúzió

1 db 100 ml-es üveg.

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

#### **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:

A gyógyszer első felbontás utáni felhasználhatósági időtartamára vonatkozóan olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Nem fagyasztható!

**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**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

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

EU/1/12/779/004

**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 KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSE NÉLKÜL)**

**1 ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ, 4 ÜVEGET TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZEKÉNT**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió

zoledronsav

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió

1 db 100 ml-es üveg. Gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

**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:

A gyógyszer első felbontás utáni felhasználhatósági időtartamára vonatkozóan olvassa el a mellékelt tájékoztatót.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Nem fagyasztható!

**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**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

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

EU/1/12/779/005

**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 KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **ÜVEG CÍMKE**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió

zoledronsav

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

Egy ml oldat 0,04 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

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

Oldatos infúzió

100 ml

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

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

Nem fagyasztható!

**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**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

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

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

**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 KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A 4 ÜVEGET TARTALMAZÓ, ÁTLÁTSZÓ FÓLIÁBA CSOMAGOLT GYÜJTŐCSOMAGOLÁS CÍMKÉJE (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSÉVEL)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió

zoledronsav

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

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

Oldatos infúzió

Gyűjtőcsomagolás: 4 x 1 db 100 ml-es üveg

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

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

Nem fagyasztható!

**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**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

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

EU/1/12/779/005

**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

### Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió

zoledronsav

**Mielőtt beadják Önnek 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 Önél 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 a Zoledronsav medac és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zoledronsav medac beadása előtt
3. Hogyan alkalmazzák a Zoledronsav medac-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoledronsav medac-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Zoledronsav medac és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zoledronsav medac-ban lévő hatóanyag a zoledronsav, ami a biszfoszfonátoknak nevezett hatóanyagok csoportjába tartozik. A zoledronsav úgy hat, hogy a csonthoz kötődik, és lassítja a csontban bekövetkező változás sebességét. Az alábbi esetekben alkalmazzák:

- **a csontszövődmények**, például a törések **megelőzésére** csontáttétes (a rákos daganat áttérjedése a kiindulási helyről a csontra) felnőtteknél,
- a vér **kalciumszintjének csökkentésére** olyan felnőtt betegeknek, akiknek ez a daganat jelenléte miatt túlzottan magas. A daganatok oly módon tudják felgyorsítani a csontokban bekövetkező normális változásokat, hogy a kalcium csontokból történő felszabadulása növekszik. Ez az állapot daganat kiváltotta hiperkalcémia (TIH) néven ismert.

#### 2. Tudnivalók a Zoledronsav medac beadása előtt

Gondosan kövesse a kezelőorvosától kapott valamennyi utasítást.

Kezelőorvosa, mielőtt elkezdené a Zoledronsav medac-kezelést, vérvizsgálatokat fog végezni, és rendszeres időközönként ellenőrizni fogja, hogy hogyan reagál a kezelésre.

#### Nem kaphat Zoledronsav medac-ot:

- ha Ön szoptat.
- ha allergiás a zoledronsavra, egyéb biszfoszfonátra (ebbe a hatóanyagcsoportba tartozik a Zoledronsav medac is) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav medac beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek:

- **veseproblémái** vannak vagy voltak.
- **fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás** van vagy volt az állkapcsában, vagy „nehéznek érzi” az állát, vagy mozog egy foga. Kezelőorvosa fogászati vizsgálatot javasolhat a Zoledronsav medac-kezelés megkezdése előtt.

- ha **fogászati kezelés** alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozáson esik át, szóljon fogorvosának, hogy Zoledronsav medac-kezelést kap, és tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről.

A Zoledronsav medac-kal végzett kezelése alatt megfelelő szájhigiéniét kell fenntartania (a rendszeres fogmosást is beleértve), és rendszeres fogászati ellenőrzéseken kell részt vennie.

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy fogorvosához, ha bármilyen szájüregi vagy fogászati problémát észlel, például fogainak mozgását, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást, mivel ezek az állapotok úgynevezett „oszteonekrózisnak” tünetei lehetnek. Azoknál a kemoterápiában vagy sugárkezelésben részesülő betegeknél, akik szteroidokat szednek, akik szájsebészeti beavatkozáson esnek át, akik nem vesznek részt rendszeres fogászati ellenőrzésen, akiknek ínybetegségük van, akik dohányoznak vagy akiket korábban biszfoszfonáttal (csontbetegségek kezelésére és megelőzésére alkalmazott szer) kezelték, magasabb lehet az állapotok-oszteonekrózis kialakulásának kockázata.

Zoledronsav-val kezelt betegek esetében a vér kalciumszintjének csökkenéséről (hipokalcémia) számoltak be, mely néha izomgörcsökhöz, bőrszárazsághoz, égő érzéshez vezet. A súlyos hipokalcémiából adódó szabálytalan szívverést (szívritmuszavar), görcsrohamokat, görcsöket és izomrángást (tetánia) jelentettek. Egyes esetekben a hipokalcémia életveszélyes lehet. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Amennyiben már meglévő hipokalcémiája van, azt a Zoledronsav medac-kezelés megkezdése előtt rendezni kell. Megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlásban fog részesülni.

### **65 éves és idősebb betegek**

A Zoledronsav medac adható 65 éves és idősebb betegeknek. Nincs adat arra vonatkozóan, amely azt támasztaná alá, hogy bármilyen különleges elővigyázatosságra lenne szükség.

### **Gyermekek és serdülők**

A Zoledronsav medac alkalmazása 18 éves kor alatti serdülőknél és gyermekeknél nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav medac**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha még az alábbi gyógyszereket is szedi:

- aminoglikozidok (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek), kalcitonin (a menopauzát követő csonttritkulás és a magas kalciumszint kezelésére szolgáló gyógyszer), kacsdiuretikumok (magasvérnyomás vagy ödéma kezelésére szolgáló vízhajtó) vagy más kalciumszint-csökkentő gyógyszerek, mivel a biszfoszfonátokkal történő egyidejű alkalmazása a vér kalciumszintjének túlzott csökkenését okozhatja;
- talidomid (egy olyan gyógyszer, amit egy bizonyos, a csontot is érintő vérrák kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más gyógyszer, ami károsíthatja a veséit;
- egyéb zoledronsavat tartalmazó és a csonttritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek vagy bármilyen más biszfoszfonát, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zoledronsav medac-kal történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatás nem ismert;
- anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek zoledronsavval történő együttes adásakor az állapotok oszteonekrózisának megnövekedett kockázatáról számoltak be.

### **Terhesség és szoptatás**

A Zoledronsav medac nem alkalmazható terhesség ideje alatt. Közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy feltételezi, hogy terhes.

A Zoledronsav medac nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Nagyon ritka esetekben a zoledronsav alkalmazása mellett álmoság és fáradtság lépett fel. Ezért gépjárművezetéskor, gépek kezelésekor, illetve teljes figyelmet igénylő tevékenységek végzése során óvatosnak kell lennie.

#### **A Zoledronsav medac nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan alkalmazzák a Zoledronsav medac-ot?**

- A Zoledronsav medac-ot csak a biszfoszfonátok intravénás, azaz egy gyűjtőéren keresztül történő beadására felkészített egészségügyi szakemberek adhatják be.
- Kezelőorvosa azt fogja ajánlani, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében minden kezelés előtt igyon elegendő mennyiségű vizet.
- Gondosan kövesse kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek valamennyi egyéb utasítását.

#### **Mennyi Zoledronsav medac-ot fognak beadni Önnek?**

- Egyszerre általában 4 milligrammot adnak be.
- Amennyiben vesebetegségben szenved, kezelőorvosa a vesekárosodás mértékétől függően kisebb adagot ad majd be Önnek.

#### **Milyen gyakran adják be a Zoledronsav medac-ot?**

- Ha Önt a csontáttétek csontrendszeri szövődeményeinek megelőzése érdekében kezelik, akkor egy Zoledronsav medac infúziót fognak minden harmadik vagy negyedik héten adni Önnek.
- Ha Önt a vérében lévő kalcium mennyiségének csökkentése érdekében kezelik, akkor rendszerint csak egy Zoledronsav medac infúziót fognak adni Önnek.

#### **Hogyan adják be a Zoledronsav medac-ot?**

- A Zoledronsav medac-ot vénába csepegtetve adják (infúzió), aminek legalább 15 percig kell tartania, és intravénás oldatként önmagában, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

Azoknak a betegeknek, akiknek kalciumszintje nem túl magas, minden napra kalcium és D-vitamin pótlást is rendelnek.

#### **Ha az előírtnál több Zoledronsav medac-ot kapott**

Ha a javasoltnál nagyobb adagot kapott, kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell Önt. Erre azért van szükség, mert szérumelektrolit-eltérés (pl. a kalcium, a foszfor és a magnézium kóros szintje) és/vagy a veseműködés megváltozása alakulhat ki, beleértve a veseműködés súlyos károsodását is. Ha az Ön kalciumszintje túl alacsonyra esik, akkor lehet, hogy kalciumpótló infúziót kell kapnia.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A leggyakoribbak rendszerint enyhék és valószínűleg rövid idő múlva megszűnnek.

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az alábbi, súlyos mellékhatásokról:**

#### **Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet**

- a veseműködés súlyos károsodása (amit rendszerint kezelőorvosa bizonyos speciális vérvizsgálatokkal fog meghatározni);
- alacsony kalciumszint a vérben.

**Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet**

- A szájüregben, a fogakban és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregben vagy az állkapocson belül, váladékozás, az állkapocsban kialakuló zsibbadás vagy elnehezülés érzés vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha ilyen tüneteket észlel a Zoledronsav medac-kal végzett kezelése alatt vagy a kezelés befejezése után.
- A változó kor után kialakuló csonttritkulásra zoledronsavat kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy a zoledronsav okozza-e ezt a szívritmuszavart, de ha ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta a zoledronsavat, tájékoztatnia kell kezelőorvosát.
- Súlyos allergiás reakció: légszomj, elsősorban az arc és a garat feldagadása.

**Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet**

- Az alacsony kalcium-értékek következményeként: szabálytalan szívverés (szívritmuszavar; a hipokalcémia következményeként).
- Egy Fanconi-szindrómának nevezett veseműködési zavar (rendszerint kezelőorvosa azonosítja bizonyos vizeletvizsgálatokkal).

**Nagyon ritka: 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet**

- Az alacsony kalciumértékek következményeként: görcsrohamok, görcsök és merevgörcs (a hipokalcémia következményeként).
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.
- Nagyon ritkán az állkapocson kívül már csontokban, főként a csípőben és a combcsontban is előfordulhat csontelhalás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Zoledronsav medac-kezelés során, vagy a kezelés abbahagyása után olyan tüneteket észlel, mint fájdalom vagy ízületi merevség megjelenése, vagy súlyosbodása.

**Tájékoztassa kezelőorvosát amilyen gyorsan csak lehet, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik:**

**Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet**

- alacsony foszfátszint a vérben.

**Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet**

- fejfájás és influenzaszerű tünetek, mint láz, fáradtság, gyengeség, álmoság, hidegrázás és csont-, ízületi- vagy izomfájdalom. A legtöbb esetben különösebb kezelés nem szükséges, és a tünetek rövid idő (néhány óra vagy nap) után megszűnnek;
- emésztőrendszeri reakciók, pl. émelygés és hányás, valamint étvágytalanság;
- köthártyagyulladás;
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység).

**Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet**

- túlérzékenységi reakciók;
- alacsony vérnyomás;
- mellkasi fájdalom;
- az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkiütés, bőrvizketés;
- magas vérnyomás, nehézlégzés, szédülés, alvászavarok, ízérzés zavarok, remegés, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása, hasmenés, hasi fájdalom, szájszárazság;
- a fehérvérsejtek és a vérlemezkék alacsony száma;
- alacsony magnézium- és káliumszint a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezt, és megtesz minden szükséges intézkedést;
- testtömeg-növekedés;
- fokozott izzadás;
- álmoság;

- homályos látás, a szem könnyezése, a szem fényérzékenysége;
- hirtelen kialakuló hidegségérzés, ájulással, erőtlenséggel vagy összeeséssel;
- nehézlégzés sípóló légzéssel vagy köhögéssel;
- csalánkiütés.

#### **Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet**

- lassú szívverés.
- zavartság.
- ritkán a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csonttritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, ha fájdalmat, gyengeséget vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet.
- intersticiális tüdőbetegség (a tüdő léghólyagocskái körüli szövet gyulladása).
- influenzaszerű tünetek, ízületi gyulladással és ízületi duzzanattal.
- a szem fájdalmas kivörösödése és/vagy feldagadása.

#### **Nagyon ritka: 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet**

- az alacsony vérnyomás miatt bekövetkező ájulás;
- erős csont-, ízületi- és/vagy izomfájdalom, ami esetenként cselekvőképtelenséget okoz.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a 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 a Zoledronsav medac-ot tárolni?**

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zoledronsav medac-ot szakszerűen tárolni (lásd 6. pont).

Az első felbontás után a Zoledronsav medac oldatos infúziót lehetőség szerint azonnal fel kell használni. Ha az oldatot nem használják fel azonnal, akkor azt hűtőszekrényben, 2°C – 8°C-on kell tárolni.

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

#### **Mit tartalmaz a Zoledronsav medac?**

- A készítmény hatóanyaga a zoledronsav. Egy üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

#### **Milyen a Zoledronsav medac külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Zoledronsav medac oldatos infúzió formájában, 100 ml-es tiszta, színtelen üvegből készült (I. típusú), gumidugóval (fluoropolimer bevonatú halobutil) és lepattintható alumínium lemezzel lezárt üvegben kerül forgalomba. Egy üveg 100 ml oldatot tartalmaz.

A Zoledronsav medac 1 üveget tartalmazó csomagolás vagy 4 csomagot tartalmazó gyűjtőcsomagolás formájában kerül forgalomba, melyek mindegyike 1 üveget tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

## **Egyéb információforrások**

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

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

### **Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav medac-ot?**

- A Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió 4 mg zoledronsavat tartalmaz 100 ml infúziós oldatban, egészséges veseműködésű betegeknél történő közvetlen felhasználásra.
- Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot ki kell dobni! Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni. Az infúzió elkészítése során aseptikus módszereket kell követni.
- Mikrobiológiai szempontból az oldatos infúziót az első felnyitás után azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2°C – 8°C között tárolva, kivéve, ha az oldás kontrollált, validált aseptikus körülmények között történt. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.
- A zoledronsavat tartalmazó oldatot tilos tovább hígítani, vagy más infúziós oldatokkal összekeverni. Egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként adják be, külön infúziós szereléken át. A betegek hidráltási állapotát a Zoledronsav medac alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidráltásuk.
- Az egészséges veseműködésű betegeknél a Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió azonnal, további előkészítés nélkül felhasználható. Az enyhén - közepesen súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél csökkentett dózisok alábbi utasítás szerinti elkészítése szükséges.

Azon betegek csökkentett dózisainak elkészítéséhez, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance-e  $\leq 60$  ml/perc, lásd az alábbi, 1. táblázatot. Szívja ki az üvegből a Zoledronsav medac oldat javallott dózisát, és pótolja azt azonos térfogatú steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os m/v glükóz oldatos injekcióval.

**A Zoledronsav medac nem elegyíthető kalciumtartalmú vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó oldatokkal, mint pl. Ringer-laktát oldattal.**

**1. táblázat:** A Zoledronsav medac 4 mg/100 ml oldatos infúzió csökkentett dózisainak elkészítése

<b>Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)</b>	<b>Szívja ki az alábbi mennyiséget a Zoledronsav medac oldatos infúzióból (ml)</b>	<b>Pótolja az alábbi mennyiségű steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval (ml)</b>	<b>Korrigált dózis (mg zoledronsav 100 ml-ben)</b>
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

\*A dózisokat 0,66 (mg•óra/l) AUC (kreatinin-clearance = 75 ml/perc) célérték feltételezésével számolták ki. A károsodott veseműködésű betegek csökkentett adagjaival várhatóan ugyanolyan AUC érhető el, mint a 75 ml/perc kreatinin-clearance-ű betegek esetében.

- Üvegekkel, illetve bizonyos polivinil-kloridból, polietilénből vagy polipropilénből készült – 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os (m/v) glükóz oldattal előretöltött – infúziós zsákokkal és infúziós szerelékekkel végzett vizsgálatok során a zoledronsav esetében nem mutattak ki inkompatibilitást.
- Mivel a Zoledronsav medac más intravénásan alkalmazott anyagokkal való kompatibilitására nincsenek rendelkezésre álló adatok, a Zoledronsav medac-ot tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

#### **Hogyan kell tárolni a Zoledronsav medac-ot?**

- A Zoledronsav medac gyermekektől elzárva tartandó!
- Az üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a Zoledronsav medac-ot.
- Az elkészített Zoledronsav medac infúziós oldatot lehetőleg azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldatot nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás a felhasználó felelőssége, és hűtőszekrényben 2-8°C-on történhet.
- A hígítás, hűtőszekrényben történő tárolás és a beadás befejezése között eltelt teljes idő nem haladhatja meg a 96 órát.
- Nem fagyasztható!