

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 ml-nyi koncentrátum 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában) injekciós üvegenként.

0,8 mg zoledronsav (monohidrát formájában) 1 ml koncentrátumban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta és színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknek a Zoledronsav Teva-t csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember írhatja fel és adhatja be. A Zoledronsav Teva-val kezelt betegeknek oda kell adni a betegájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető 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 szérumkalcium-szint $\geq 12,0$ 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 Teva-kezelése csak a várható kockázat és haszon mérlegelése után jöhet szóba. A klinikai vizsgálatok során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumkreatinin-szintje a 400 µmol/l vagy 4,5 mg/dl értéket meghaladta. Nincs szükség dózismódosításra azoknál a TIH-es betegeknél, akik szérumkreatinin-szintje 400 µmol/l vagy 4,5 mg/dl alatt van (lásd 4.4 pont).

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

Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztatikus csontelváltozásokban szenvedő betegek Zoledronsav Teva-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumkreatinin-szintet és a kreatinin-clearance-ét. A kreatinin-clearance a Cockcroft–Gault-képlet segítségével számolható ki a szérumkreatininből. A Zoledronsav Teva 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 zoledronsav klinikai vizsgálatai során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumkreatinin-szintje meghaladta a 265 µmol/l vagy 3 mg/dl értéket.

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 – a következő Zoledronsav Teva-adagok javasoltak (lásd még 4.4 pont):

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Javasolt Zoledronsav Teva-dózis*
> 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 a 75 ml/perc kreatinin-clearance-ű betegek esetében.

A kezelés megkezdését követően a Zoledronsav Teva minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérumkreatinin-szintet, 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 előtt adott adaggal kell újratekdeni.

Gyermekek és serdülők

A zoledronsav biztonságosságát és hatásosságát 1-17 éves gyermekek és serdülők 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 100 ml-ben tovább hígított (lásd 6.6 pont) Zoledronsav Teva 4 mg/5 ml koncentrátumot oldatos infúzióhoz egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél csökkentett zoledronsav adagok alkalmazása javasolt (lásd fent „Adagolás” és 4.4 pont).

Útmutatás a Zoledronsav Teva csökkentett adagjainak az elkészítéséhez

Szívja fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét, szükség szerint:

- 3,5 mg-os adaghoz 4,4 ml-t;
- 3,3 mg-os adaghoz 4,1 ml-t;
- 3,0 mg-os adaghoz 3,8 ml-t.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. A koncentrátum felszívott mennyiségét 100 ml steril 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldattal kell tovább hígítani. Az adagot egyszeri intravénás infúzióban kell beadni, amely nem tarthat 15 percnél rövidebb ideig.

A Zoledronsav Teva-koncentrátumot nem szabad kalciumot vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó infúziós oldattal, mint például Ringer-laktát-oldattal keverni, és egyszeri intravénás oldatként, külön infúziós szereléken át kell beadni.

A betegeket a Zoledronsav Teva 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 Teva adása előtt meg kell állapítani, hogy a betegek megfelelően hidratáltak-e.

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrálását kerülni kell.

A hypercalcaemiával kapcsolatos standard metabolikus paraméterek, mint a szérumkalcium-, szérumfoszfát- és szérummagnézium-szint a Zoledronsav Teva-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 károsodott, ezért megfontolandó a vesefunkció gondos monitorozása.

Osteoporosis indikáció esetén, illetve a csontok Paget-kórjának kezelésére rendelkezésre állnak más, zoledronsavat tartalmazó gyógyszerek is. A Zoledronsav Teva-val kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg ezekkel a gyógyszerekkel, vagy semmilyen más biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen szerek kombinált hatásai nem ismertek.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő és TIH-es betegek esetében gondosan mérlegelni kell, hogy vajon a Zoledronsav Teva-kezelés potenciális terápiás előnye felülmúlja-e a lehetséges kockázatot.

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

A zoledronsavval kapcsolatban is beszámoltak vesekárosodásról. A dehidráció, illetve a kezelés előtt fennálló vesekárosodás, a zoledronsav és más biszfoszfonátok többszörös kezelési ciklusa, valamint más nefrotikus 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 szérumkreatininszint-emelkedés is előfordult a

csontrendszeret érintő események prevenciójára adott zoledronsav ajánlott dózisainak krónikus alkalmazásakor, habár ritkábban.

A zoledronsav minden egyes adagjának beadása előtt meg kell határozni a betegek szérumkreatinin-szintjét. Azoknál a csontmetasztázisos betegeknél, akiknek enyhe, közepes fokú vesekárosodásuk van, a kezelés megkezdése a zoledronsav kisebb adagjaival javasolt. A Zoledronsav Teva alkalmazása felfüggesztendő azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés ideje alatt veseműködés romlás következik be. A Zoledronsav Teva-kezelés csak akkor kezdhető el újra, amennyiben a szérumkreatinin-szint már nem haladja meg 10%-kal a kiindulási értéket. A Zoledronsav Teva-kezelést ugyanabban a dózisban kell újrakezdeni, mint amilyen dózisban a kezelés megszakítása előtt adták.

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

Májelégtelenség

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

Osteonecrosis

Állkapocs osteonecrosis

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran számoltak be állkapocs osteonecrosisról (ONJ) Zoledronsav Teva-t kapó 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).

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

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.
- Tumor, kísézőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és a fej sugárterápiája, kortikoszteroidok.
- Fogbetegség az anamnézisben, gyenge szájhygiéne, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások (pl. foghúzások) és rosszul illeszkedő protézis.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a Zoledronsav Teva-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, vagy nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást.

A kezelés alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad végezni, és kerülni kell a zoledronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot. 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 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.

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 zoledronsavval 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 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 részénél a zoledronsav vagy más biszfoszfonát újbóli alkalmazásának hatására a tünetek visszatértek.

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 törések haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondyler 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 gyógyhajlamról 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 minden comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy fennáll-e inkomplett femur-törés.

Hypocalcaemia

Hypocalcaemiát jelentettek Zoledronsav Teva-val kezelt betegeknél. A súlyos hypocalcaemia eseteihez kapcsolódóan szívritmuszavarokat és neurológiai mellékhatásokat (beleértve a 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 a Zoledronsav Teva-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek ismertén hypocalcaemiát okoznak, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát eredményez (lásd 4.5 pont). A Zoledronsav Teva-kezelés megkezdése előtt a szérumkalcium-szintet meg kell mérni, és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A beteget megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesíteni.

Segédanyag(ok)

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, 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 ezen hatóanyagcsoportok tagjai additív hatásúak lehetnek, és a kelleténél tartósabb, alacsonyabb szérumkalcium-szintet eredményezhetnek (lásd 4.4 pont).

Óvatosság szükséges, amikor a Zoledronsav Teva-t 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 Zoledronsav Teva-t talidomiddal adják együtt.

Zoledronsav Teva 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 nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Zoledronsav Teva-t a terhesség ideje alatt nem ajánlott alkalmazni. 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 Teva alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A zoledronsav szülő és F1 generáció fertilitására 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 csoport hatás, valamint dystociát és a vizsgálat korai befejezését eredményezte. Így ezek az eredmények eleve kizárták a zoledronsav humán fertilitásra 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 Teva 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 gyakran 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:

vesekárosodás, az állkapocs osteonecrosis, akut fázis reakció, hypocalcaemia, pitvarfibrilláció, anaphylaxia, intersticiális tüdőbetegség. Ezeknek az azonosított kockázatoknak a gyakoriságait a 1. táblázat mutatja.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 1. táblázatban feltüntetett mellékhatások adatai túlnyomórészt a 4 mg zoledronsavval végzett krónikus kezelés klinikai vizsgálataiból és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származnak:

1. 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 gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori:	Viszketés, bőrkiütés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), fokozott verejtékezés
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
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 (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Vesekárosodás
Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, rossz közérzet és kipirulás)
Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyén kialakuló reakciók (köztük fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, testtömeg-növekedés, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszintjének emelkedése, hypocalcaemia
Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Vesekárosodás

A zoledronsavval összefüggésben veseműködési zavarról számoltak be. Egy előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszerét 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%), prosztatatarák (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 vesekárosodás, a zoledronsav vagy egyéb biszfoszfonátok 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

Túlnyomórészt a csont reszorpcióját gátló gyógyszerekkel, például zoledronsavval kezelt daganatos betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be (lásd 4.4 pont). Közülük sok beteg kemoterápiát és kortikoszteroidokat is kapott, és esetükben 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 4 mg zoledronsavat 34 hetente adták onkológiai betegeknek. 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 ≤ 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 diaphysis femur-törések (biszfoszfonát csoport-mellékhatás).

Hypocalcaemiával összefüggő mellékhatások

A hypocalcaemia egy fontos azonosított kockázat a Zoledronsav Teva elfogadott indikációiban. Mind a klinikai vizsgálati, mind a forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése alapján elegendő bizonyíték van annak alátámasztására, hogy a Zoledronsav Teva-kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között összefüggés van. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – görcsök, hypaesthesia és tetánia – 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 vesekárosodást (beleértve a veseelégtelenséget is) és a szérumelektrolit-szintek (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

A zoledronsav a biszfoszfonátok hatóanyagcsaládba tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclastok csontreszorpciók 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 állatkísérleteknél a zoledronsav anélkül gátolja a csontreszorpciót, 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 hatékonyságához.

Preklinikai vizsgálatokban az alábbi tulajdonságait mutatták ki:

- *In vivo*: Az osteoclast okozta csontreszorpció gátlása, ami megváltoztatva a csontvelő mikrokörnyezetét, kedvezőtlenebbé teszi a daganatsejtek növekedését, antiangiogén hatás, valamint 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.

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszerét érintő eseményeinek megelőzésére végzett klinikai vizsgálatok eredményei

Az első randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban prostatacarcinomás betegeknek a 4 mg zoledronsavat placebóval hasonlították össze, a csontrendszerét érintő események (Skeletal Related Events, SREs) prevencióját vizsgálva. A 4 mg zoledronsav a placebóval szemben szignifikánsan csökkentette a legalább egy csontrendszerét 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 placebocsoportban jelentetthez 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 2. 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 3. táblázat mutatja.

2. 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 morbidityási 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 a nem csigolyafraktúrákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

3. táblázat: A hatásosság eredményei (szolid tumorok, kivéve az emlő- és prostatacarcinomát)

	<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 morbidityási 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 a nem csigolyafraktúrákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

Egy randomizált, kettős vak, III. fázisú vizsgálatban a 4 mg zoledronsav hatását minden 3-4. hétben adott 90 mg pamidronáttal vetették össze a legalább egy csontlaeziós myeloma multiplexben vagy emlőcarcinómában szenvedő betegek esetében. Az eredmények azt mutatták, hogy a 4 mg zoledronsav épp oly 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 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: A hatásosság eredményei (emlőcarcinómában 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	
Skeletalis 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 a nem csigolyafraktúrákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

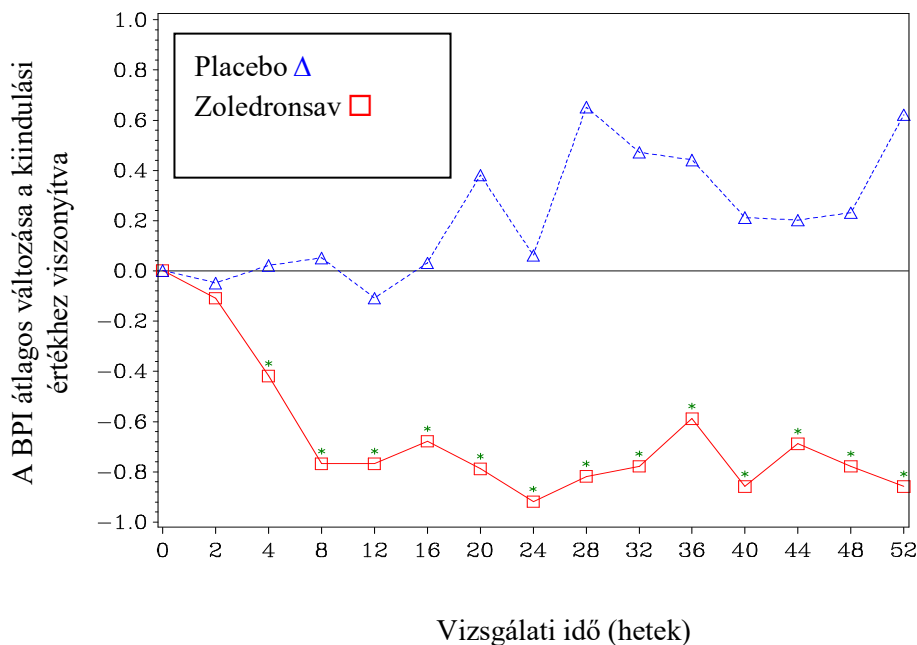
A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőkarcinóma következtében kialakult, bizonyított csontmetasztázisuk volt. A vizsgálatban a 4 mg zoledronsavnak a csontrendszeri érintő eseményekre (SRE) 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 placebocsoportban 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 4 mg zoledronsav egy többszörös esemény elemzés alapján 41%-kal csökkentette az SRE-k kialakulásának kockázatát (kockázati arány = 0,59, $p = 0,019$) a placebohoz viszonyítva.

A zoledronsav-kezelést kapó csoportban a placebohoz viszonyítva (1. ábra) a fájdalompontszámok statisztikailag szignifikáns javulását (rövid fájdalom teszttel [BPI] mérve) a negyedik héten és a vizsgálat során minden további időpontban tapasztalták. A fájdalompontszám a zoledronsav esetében

következésképpen 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 myelomában 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 szérumkalcium-szintet és a vizelettel történő kalciumürítést. Az I. fázisú dóziskereső vizsgálatban enyhe vagy közepesen súlyos TIH-ben szenvedő betegeknél a hatásos adag az 1,2–2,5 mg-os dózistartományban volt.

TIH-es betegeknél, hatásmeghatározás érdekében a 4 mg zoledronsavat 90 mg pamidronáttal hasonlították össze, egy előre meghatározott analízist alkalmazva, két multicentrikus alapvizsgálat (kulcsfontosságú [pivotális] vizsgálat) eredményeinek összevetésével. A korrigált szérumkalcium-szint gyorsabban normalizálódott a 4. napon 8 mg zoledronsav, illetve a 7. napon 4 mg és 8 mg zoledronsav alkalmazása esetén. Az alábbi válaszarányokat figyelték meg:

5. táblázat: A komplett választadók 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 szérumkalcium-szintnek $\geq 2,9$ 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, illetve 8 mg zoledronsav vagy 90 mg pamidronát) refrakter beteg ismételt, 8 mg-os zoledronsav-kezelést kapott. Ezeknél a betegeknek 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, illetve 8 mg és pamidronát 90 mg) hasonló volt a jelleg és a súlyosság tekintetében.

Gyermekek és serdülők

Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő 1-17 éves gyermekek és serdülők kezelése során kapott klinikai vizsgálati eredmények

Az intravénás zoledronsav súlyos osteogenesis imperfectában (I-es, III-as és IV-es típus) gyermekek és serdülők (1–17 éves) esetén mutatott hatását intravénás pamidronáthoz hasonlították egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatban, terápiás csoportonként 74, illetve 76 beteggel, a megadott sorrendben. 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 kalciumpótlást kaptak. A klinikai program során az 1 – < 3 éves betegek háromhavonta 0,025 mg/ttkg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,35 mg-os egyszeri maximális dózisban), míg a 3–17 éves betegek háromhavonta 0,05 mg/ttkg 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 alkalmazásának biztonságosságát mind általános szempontból, mind a veseműködésre gyakorolt hatás szempontjából. A 12 hónapig tartó kiterjesztéses időszakban olyan gyermekeket kezeltek, akik az alapvizsgálat során 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 betegeknek az alsó végtag hosszú csontjainak törését az esetek 24%-ában (combcsont), illetve 14%-ában (sípcsont) jelentették, a pamidronáttal kezeltéknél jelentett 12%-kal és 5%-kal szemben, függetlenül a betegség típusától és az ok-okozati viszonytól, azonban az átlagos csonttörés gyakoriság a zoledronsavval (43% [32/74]), illetve a pamidronáttal kezelt betegek esetében (41% [31/76]) hasonló volt. 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 csontrendszeret érintő előrehaladott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő felnőttek esetén már megfigyeltek (lásd 4.8 pont). Az előfordulási gyakoriság szerint csoportosított mellékhatásokat a 6. táblázat szemlélteti. A következő egyezményes besorolás

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 gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

6. táblázat: Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegekben megfigyelt mellékhatások¹

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

¹ Az 5%-nál kisebb gyakorisággal előforduló nemkívánatos hatások orvosi értékelése azt mutatja, hogy ezek az esetek összhangban vannak a zoledronsav jól ismert 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 tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében és előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret 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.

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), illetve $< 1\%$ -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.

Az intravenásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féléletidő $t_{1/2\alpha}$ 0,24 és $t_{1/2\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féléletidő, $t_{1/2\gamma}$ 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.

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 állatkísérleteknél az alkalmazott adagok kevesebb, mint 3%-a volt kimutatható a székletben, arra utalva, hogy a májfunkciónak nincs lényeges szerepe a zoledronsav farmakokinetikájában.

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 ± 29 ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Betegcsoportos vizsgálatok szerint a 20 ml/perc (súlyos vesekárosodás) vagy 50 ml/perc (mérsékelt-fokú vesekárosodás) kreatinin-clearance értékű betegeket a 84 ml/perc kreatinin-clearance értékűekkel összehasonlítva a megfelelő zoledronsav-clearance-értékek 37%, illetve 72%-on várhatók. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) vonatkozóan csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésre.

Egy *in vitro* vizsgálatban a zoledronsav alacsony affinitást mutatott a humán vér alakos elemeihez, a 30 ng/ml-től 5000 ng/ml-ig terjedő koncentrációkban 0,59-es 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.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekek és serdülők esetén rendelkezésre álló korlátozott farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a zoledronsav farmakokinetikája a 3–17 éves gyermekeknél és serdülőknél – hasonló mg/ttkg dózisszint 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 egérnél és 0,6 mg/ttkg patkánynál.

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, illetve a kutyák a 2–3 naponta egyszer adott 0,005 mg/ttkg intravénás adagokat 52 héten át alkalmazva szintén jól tolerálták.

Ismételt adagolásos 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.

Állatkísérleteknél 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 adagot magában foglaló dózisokban toxikus hatásokat eredményezett más szervekben, beleértve a gyomor-bélrendszert, a májat, lépet és a tüdőt, valamint az intravénás injekció beadásának helyét.

Reprodukciós toxicitás

Patkányoknál a $\geq 0,2$ mg/ttkg szubkután zoledronsav-adag teratogén volt. Bár nyulaknál sem teratogenitást, sem foetotoxicitást nem észleltek, de maternalis toxicitást igen. Patkányoknál a legkisebb vizsgált adag mellett (0,01 mg/ttkg) dystociát észleltek.

Mutagenitás és karcinogenitás

A zoledronsav a mutagenitási tesztekben nem bizonyult mutagénnek, és a karcinogenitás tesztekben sem mutatta annak jelét, hogy bárminemű karcinogenitással rendelkezne.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
nátrium-citrát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az esetleges inkompatibilitások elkerülése végett a Zoledronsav Teva-koncentrátumot 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldattal kell hígítani.

Ez a gyógyszer nem keverhető kalciummal vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó infúziós oldattal, például Ringer-laktát-oldattal, és egyedüli intravénás oldatként, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

Az üvegpalackokkal, valamint többféle, polivinil-kloridból, polietilénből és polipropilénből előállított (9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval és 5%-os (m/V) glükóz-oldattal előretöltött) infúziós zsákkal és infúziós szereléssel végzett vizsgálatok nem mutattak inkompatibilitást.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Hígítás után: A felhasználás közbeni kémiai és fizikai stabilitást 24 órán át 2°C–8°C-on és 25°C-on igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért – ami nem lehet hosszabb 2°C–8°C-on 24 óránál – a felhasználó a felelős. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegezni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Ciklikus olefin polimerből (COP) készült műanyag injekciós üveg vagy szintelen (I-es típusú) üvegből készült injekciós üveg klórbutil/butil flurotec dugóval és műanyag lepattintható kupakos alumínium zárókupakkal.

5 ml koncentrátumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Kiszerelések: 1, 4 vagy 10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Beadás előtt az injekciós üvegből kivett 5 ml vagy szükséges térfogatú koncentrátumot tovább kell hígítani 100 ml kalciummentes infúziós oldattal (9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldattal).

A Zoledronsav Teva kezelésével kapcsolatos további információkat, köztük a csökkentett adagok elkészítésére vonatkozó útmutatás a 4.2 pontban található.

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

Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/771/001-006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. augusztus 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. május 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel 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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

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

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 biztosítania kell, hogy a betegeknek szóló emlékeztető kártya az állkapocs osteonecrosisról bevezetésre kerül.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsav (monohidrát formájában) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannitot, nátrium-citrátot és injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 x 5 ml-es injekciós üveg
4 x 5 ml-es műanyag tartály, illetve injekciós üveg.
10 x 5 ml-es műanyag tartály, illetve injekciós üveg.

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra!
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követő 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

EXP

Hígítás után azonnal felhasználandó.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/771/001 1x műanyag tartály
EU/1/12/771/002 4x műanyag tartály
EU/1/12/771/003 10x műanyag tartály
EU/1/12/771/004 1x injekciós üveg
EU/1/12/771/005 4x injekciós üveg
EU/1/12/771/006 10x injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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 KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zoledronsav Teva 4 mg/5 ml steril koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav
IV

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt hígítandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zoledronsav Teva 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz zoledronsav

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, 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 betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zoledronsav Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zoledronsav Teva beadása előtt
3. Hogyan adják be a Zoledronsav Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoledronsav Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

E gyógyszer hatóanyaga 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 betegeknél, 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 Teva beadása előtt

Gondosan kövesse az orvosától kapott valamennyi utasítást.

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

Nem kaphat Zoledronsav Teva-t:

- ha szoptat
- ha allergiás a zoledronsavra, más biszfoszfonátokra (arra a gyógyszercsoportra, amelyhez a zoledronsav tartozik) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav Teva-kezelés 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 javasolhatja, hogy a Zoledronsav Teva-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

- ha **fogászati kezelés** alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozáson esik át, szóljon fogorvosának, hogy Zoledronsav Teva-kezelést kap, valamint tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléssel.

Amíg Zoledronsav Teva-val kezelik, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie.

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 egy, az állkapocs oszteonekrózisának nevezett állapot tünetei lehetnek.

Azoknál a betegeknél, akik kemoterápiás és/vagy sugárkezelésben részesülnek, akik szteroidokat kapnak, akik fogászati beavatkozáson esnek át, akik nem részesülnek rendszeres fogászati ellátásban, akiknek ínybetegségük van, akik dohányoznak vagy akik korábban biszfoszfonát-kezelést kaptak (csontbetegségek megelőzésére vagy kezelésére használják), nagyobb az állkapocs oszteonekrózis kialakulásának veszélye.

Zoledronsav Teva-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 Teva-kezelés megkezdése előtt rendezni kell. Megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlásban fog részesülni.

65 éves és idősebb betegek

A Zoledronsav Teva adható 65 éves és idősebb betegeknek. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy bármilyen különleges elővigyázatosságra lenne szükség.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiakat is szedi:

- aminoglikozid (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer), 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.
- szintén zoledronsavat tartalmazó, csonttritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek vagy bármilyen más biszfoszfonát, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zoledronsav Teva-val történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatás nem ismert.
- anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek zoledronsavval történő együttes adásakor az állkapocs oszteonekrózisának (ONJ) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

Terhesség és szoptatás

A Zoledronsav Teva nem alkalmazható terhesség ideje alatt. Tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy feltételezi, hogy terhes.

A Zoledronsav Teva nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat: mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg 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 Teva nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan adják be a Zoledronsav Teva-t?

- A zoledronsavat 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 Teva-t fognak beadni Önnek?

- A szokásos egyszeri adag 4 milligramm.
- Amennyiben veseproblémája van, orvosa a veseprobléma súlyosságától függően kisebb adagot ad majd be Önnek.

Milyen gyakran adják be a Zoledronsav Teva-t?

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

Hogyan adják be a Zoledronsav Teva-t?

- A Zoledronsav Teva-t 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 Teva-t kapott

Ha a javasoltnál nagyobb adagot kapott, kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell Önt. Erre azért van szükség, mert szérum elektrolitszint-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 süllyed, 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 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A szájüregben, a fogakban és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregen belül vagy az állkapocson, 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 a Zoledronsav Teva-kezelés során, vagy a kezelés befejezése után ilyen tüneteket észlel.
- 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 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az alacsony kalciumértékek következtében: szabálytalan szívverés (szívritmuszavar; az alacsony kalciumszint következménye).
- Egy Fanconi-szindrómának nevezett veseműködési zavar (rendszerint kezelőorvosa azonosítja bizonyos vizeletvizsgálatokkal).

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az alacsony kalciumértékek következményeként: görcsrohamok, görcsök és tetánia (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 Teva-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 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- Alacsony foszfátszint a vérben.

Gyakori (10 betegből 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.
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység).
- Kötőhártyagyulladás.

Nem gyakori (100 betegből 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, szorongás, alvászavarok, ízérzés zavarok, remegés, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása, hasmenés, székrekedés, 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, könnyezés, a szem fényérzékenysége.
- Hirtelen kialakuló hidegségérzés, ájulással, erőtlenséggel vagy összeeséssel.
- Nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel.
- Csalánkiütés.

Ritka (1000 betegből 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 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az alacsony vérnyomás miatt bekövetkező ájulás.
- Erős csont-, ízületi- és/vagy izomfájdalom, ami esetenként cselekvőképtelenséget okoz.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél 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 Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

Hígítás után ajánlott a felhígított gyógyszer azonnali felhasználása. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős. A hígítás, a hűtőben 2°C – 8°C közötti való tárolás és a beadás vége között nem telhet el több, mint 24 óra.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen elszíneződést vagy szilárd részecskéket lát az oldatban.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe (vagy a háztartási hulladékba). Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zoledronsav Teva?

- A készítmény hatóanyaga a zoledronsav. Injekciós üvegenként 4 mg zoledronsav (monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők: mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

Milyen a Zoledronsav Teva külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zoledronsav Teva **koncentrátum oldatos infúzióhoz** formában kerül forgalomba. A gyógyszer műanyag vagy színtelen üveg injekciós üvegenként 5 ml tiszta, színtelen koncentrátumot tartalmaz.

A Zoledronsav Teva 1, 4 vagy 10 injekciós üveget tartalmazó csomagolásokban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Horvátország

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel 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 Teva-t?

- A 4 mg zoledronsavat tartalmazó infúziós oldat elkészítéséhez a Zoledronsav Teva koncentrátumot (5,0 ml) 100 ml kalciummentes vagy más, két vegyértékű kationtól mentes

infúziós oldattal kell tovább hígítani. Amennyiben kisebb zoledronsav adagra van szükség, akkor először szívja fel a megfelelő mennyiséget az alábbiakban ismertetettek szerint, majd ezt hígítsa tovább 100 ml infúziós oldattal. Az esetleges inkompatibilitások elkerülése érdekében a hígításhoz használt infúziós oldatnak 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid- vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldatnak kell lennie.

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

Csökkentett Zoledronsav Teva adagok elkészítésének leírása:

Szívja fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét az alábbiak szerint:

- 4,4 ml-t 3,5 mg adaghoz;
 - 4,1 ml-t 3,3 mg adaghoz;
 - 3,8 ml-t 3,0 mg adaghoz.
-
- 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 a hígított oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Kérjük, tekintse meg lentebb a felhasználás közbeni maximális tárolási időt.
 - A zoledronsavat tartalmazó oldatot egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként, külön infúziós szereléken át adják be. A betegek hidrátsági állapotát a Zoledronsav Teva alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidrátságuk.
 - Az infúzióhoz használatos különféle polivinil-klorid polietilén és polipropilén vezetékkel végzett vizsgálatok nem mutattak inkompatibilitást a zoledronsavval.
 - Mivel a zoledronsav más intravénásan alkalmazott anyagokkal való kompatibilitására nincs adat, a zoledronsavat tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Hogyan kell a Zoledronsav Teva-t tárolni?

Bontatlan injekciós üveg

- A Zoledronsav Teva gyermekektől elzárva tartandó!
- Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejáratási idő (EXP) után ne alkalmazza a Zoledronsav Teva-t.

Hígított oldat

- Az elkészített Zoledronsav Teva oldatos infúziót lehetőség szerint azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti tárolás körülményeiért (amelynek hűtőszekrényben kell történnie 2°C–8°C között), a felhasználó a felelős.
- A hígítás, a hűtőszekrényben történő tárolás és a felhasználás vége között nem telhet el több, mint 24 óra.