

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Actavis 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A koncentrátumot milliliterenként 0,8 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó, színtelen koncentrátum oldatos infúzióhoz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- A csontokra is kiterjedő, előrehaladott malignus daganatos betegségekben szenvedő felnőtt betegek csontrendszeret érintő eseményeinek (patológiás törések, csigolya-kompresszió, csont-besugárzás vagy műtét, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzése.
- Tumor által indukált hypercalcaemia (TIH) kezelése felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknél a Zoledronsav Actavis-t kizárólag az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember írhatja fel és adhatja be. A Zoledronsav Actavis-szal kezelt betegeknél oda kell adni a betegájékoztatót és a betegeknél szóló emlékeztető kártyát.

Adagolás

Előrehaladott, csontokra is kiterjedő, malignus daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzése

Felnőttek és idősek

A csontokra is kiterjedő, előrehaladott malignus daganatos betegségekben szenvedő felnőtt betegek csontrendszeret érintő történéseinek megelőzésére ajánlott dózis 4 mg zoledronsav 3–4 hetenként.

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

A csontáttétes betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzése céljából végzett kezeléséről hozott döntéskor tekintetbe kell venni, hogy a terápia hatása 2–3 hónap múlva jelentkezik.

Tumor által indukált hypercalcaemia (TIH) kezelése

Felnőttek és idősek

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

Vesekárosodás

TIH:

A TIH mellett súlyos vesekárosodásban is szenvedő betegek Zoledronsav Actavis-kezeléséről csak a kockázatok és előnyök mérlegelése után lehet dönten. A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumkreatinin-szintje meghaladta a 400 mikromol/l vagy 4,5 mg/dl értéket. Nincs szükség dózismódosításra azoknál, a TIH-ben szenvedő betegeknél, akiknek szérumkreatinin-szintje 400 mikromol/l vagy 4,5 mg/dl alatt van (lásd 4.4 pont).

Előrehaladott, csontokra is kiterjedő, malignus daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeri érintő eseményeinek megelőzése:

Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztázisos csontléziókban szenvedő betegek Zoledronsav Actavis-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumkreatinin-szintet és a kreatinin-clearance-et (CLcr). A kreatinin-clearance a Cockcroft–Gault-képlet segítségével számolható ki a szérumkreatininből. A Zoledronsav Actavis nem javasolt azon betegek számára, akik a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásban szenvednek, ami azt a betegcsoportot jelenti, amelyben a kreatinin-clearance < 30 ml/perc érték. A zoledronsavval végzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumkreatinin-szintje >265 mikromol/l vagy >3 mg/dl volt.

Azoknak a csontmetasztázisokban szenvedő betegeknek, akiknek a kezelés megkezdése előtt enyhe, közepesen súlyos vesekárosodásuk volt – aminek alapján az erre a betegcsoportra vonatkozó kreatinin-clearance >30–60 ml/perc – a következő Zoledronsav Actavis-dózisok javasoltak (lásd még 4.4 pont):

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Javasolt Zoledronsav Actavis-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 dózisaival várhatóan ugyanolyan AUC érhető el, mint a 75 ml/perc kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeknél.

A terápia megkezdését követően a Zoledronsav Actavis minden egyes dózisának 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 szerint határozták meg:

- kiinduláskor normál kreatininszinttel (<1,4 mg/dl vagy <124 mikromol/l) rendelkező betegek esetében: ha a növekedés 0,5 mg/dl vagy 44 mikromol/l volt;
- kiinduláskor kóros kreatininszinttel (>1,4 mg/dl vagy >124 mikromol/l) rendelkező betegek esetében: ha a növekedés 1 mg/dl vagy 88 mikromol/l volt.

Klinikai vizsgálatokban a zoledronsav-kezelést csak akkor kezdték újra, amikor a kreatininszint már 10%-nál kisebb mértékben haladta meg a kiindulási értéket (lásd 4.4 pont). A Zoledronsav Actavis-kezelést a terápia megszakítása előtt alkalmazott dózissal kell tovább folytatni.

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 alkalmazásra.

A 100 ml-ben tovább hígított (lásd 6.6 pont) Zoledronsav Actavis 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél csökkentett Zoledronsav Actavis dózisok alkalmazása javasolt (lásd fent az „Adagolás” c. részben és a 4.4 pontban).

Útmutatás a Zoledronsav Actavis csökkentett adagjainak elkészítéséhez

A szükséges koncentráció eléréséhez a megfelelő térfogatot az alábbiak szerint kell felszívni:

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

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. A koncentrációt felszívott mennyiségét 100 ml steril, 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid- vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldattal kell felhígítani. A dózist egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

A Zoledronsav Actavis-t nem szabad kalciumot vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó infúziós oldattal, mint például Ringer-laktát-oldattal elegyíteni, és egyszeri intravénás oldatként, külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

A betegeket a Zoledronsav Actavis alkalmazása előtt és azt követően megfelelően 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 Actavis alkalmazása előtt meg kell győződni a betegek megfelelő hidratációjáról.

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidratálását kerülni kell.

A hypercalcaemiával kapcsolatos standard metabolikus paramétereket, vagyis a szérumkalcium-, szérumfoszfát- és szérummagnézium-szintet a Zoledronsav Actavis-kezelés megkezdése után gondosan ellenőrizni kell. Hypocalcaemia, hypophosphataemia vagy hypomagnesaemia jelentkezésekor rövidtávú, kiegészítő kezelésre lehet szükség. A kezelt hypercalcaemiás betegek vesefunkciója általában bizonyos mértékben károsodott, ezért megfontolandó a vesefunkció szoros monitorozása.

Osteoporosis indikációban, illetve a csont Paget kórjának kezelésére más, hatóanyagként zoledronsavat tartalmazó készítmények is rendelkezésre állnak. A Zoledronsav Actavis-szal kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg ilyen gyógyszerekkel, illetve bármilyen más biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen készítmények kombinált hatásai nem ismertek.

Vesekárosodás

Igazolt vesekárosodásban és tumor által indukált hypercalcaemiában (TIH) szenvedő betegek esetében gondosan mérlegelni kell azt, hogy a Zoledronsav Actavis-kezelés potenciális terápiás előnyei felülmúlják-e a lehetséges kockázatot.

Csontmetasztázisban szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek preventív kezelése során a terápiáról való döntéskor figyelembe kell venni, hogy a kezelés hatása 2–3 hónappal a terápia megkezdése után jelentkezik.

A 4.1 és 4.2 pont javallatai szerint alkalmazott Zoledronsav Actavis-kezeléssel kapcsolatban is beszámoltak vesekárosodásról. A vesefunkció romlását fokozottan előidéző tényezők között szerepelhet a dehidráció, a meglévő vesekárosodás, a zoledronsavval és más biszfoszfónátokkal végzett többszörös kezelési ciklus, valamint egyéb nephrotoxicus gyógyszerek alkalmazása. Habár a 15 percnél hosszabb idő alatt beadott, 4 mg-os zoledronsav-dózissal a kockázat csökkenthető, vesekárosodás így is bekövetkezhet. A 4 mg zoledronsav egyszeri vagy kezdő dózisának alkalmazása után vesekárosodásról, veseelégtelenségig történő progresszióról, illetve dialízis-kezelés szükségességéről számoltak be. Ritkábban ugyan, de néhány beteg esetében szérumkreatininszint-emelkedés is előfordul a csontrendszert érintő események prevenciójára ajánlott dózisban adott zoledronsav krónikus alkalmazásakor.

A Zoledronsav Actavis minden egyes dózisának beadása előtt meg kell határozni a betegek szérumkreatinin-szintjét. Azoknál a csontmetasztázisos betegeknél, akiknek enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásuk van, a kezelés megkezdése a zoledronsav kisebb adagjaival javasolt. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés ideje alatt a veseműködés romlására utaló bizonyítékokat találnak, a Zoledronsav Actavis alkalmazását le kell állítani. A Zoledronsav Actavis-kezelés csak akkor folytatható ismét, ha a szérumkreatinin-szint már kevesebb, mint 10%-kal haladja meg a kiindulási értéket. A Zoledronsav Actavis-kezelést ugyanazzal a dózissal kell újraindítani, mint amelyet a kezelés megszakítása előtt alkalmaztak.

A zoledronsav veseműködésre gyakorolt potenciális hatását, valamint a súlyos veseelégtelenségben (klinikai vizsgálatokban szérum kreatinin ≥ 400 mikromol/l vagy $\geq 4,5$ mg/dl a TIH-es, ill. ≥ 265 mikromol/l vagy $\geq 3,0$ mg/dl a csontmetasztázisos daganatos betegeknél) szenvedő betegekre vonatkozó kiindulási klinikai biztonságossági adatok hiányát figyelembe véve, továbbá tekintve, hogy a kiinduláskor súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek esetében csupán korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre, a Zoledronsav Actavis alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májelégtelenség

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

Osteonecrosis

Állkapocs osteonecrosis

Klinikai vizsgálatokban nem gyakran az állkapocs osteonecrosisáról (ONJ) számoltak be azoknál a betegeknél, akik zoledronsavat kaptak. 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 gyakorabban jelent meg myelómában szenvedő betegeknél, mint más daganatos megbetegedések esetén (lásd 5.1 pont).

Az orvosi szükséghelyzetek kivételével a kezelést vagy egy új kezelési ciklus elindítását el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknek szájüregében nem gyógyult, nyílt lágyrész-lézió van. A biszfoszfónát-kezelés előtt fogászati vizsgálat és megfelelő preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint az egyéni előny-kockázat-felmérés javasolt azon betegeknél, akiknél egyidejűleg más rizikófaktorok is jelen vannak.

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

- A biszfoszfónátok hatékonysága (a nagyon hatékony vegyületek esetében nagyobb a kockázat), a beadási mód (parenterális beadás során nagyobb a kockázat) és a biszfoszfónát kumulatív dózisa
- Tumor, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás

- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és fej sugárterápiája, kortikoszteroidok
- Fogbetegség az anamnézisben, nem megfelelő szájhigiéne, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások, (pl. foghúzások) és rosszul illeszkedő protézis.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, rendszeres fogászati ellenőrzéseken való részvételre, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a Zoledronsav Actavis-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, illetve nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást.

A kezelés alatt invazív fogászati beavatkozások csak alapos megfontolás után végezhetők, továbbá ezek időzítésekor kerülni kell a zoledronsav beadásához egészen közeli időszakot. Azon betegeknél, akiknél a biszfoszfonát-kezelés alatt állkapocs osteonecrosis alakul ki, a szájsebészeti beavatkozás ronthatja az állapotot. Nincs arra vonatkozó adat, hogy a fogászati beavatkozásra szoruló betegeknél a biszfoszfonát-kezelés megszakítása csökkentené az állkapocs osteonecrosis kockázatát.

A kezelési tervet a kezelőorvos és az állkapocs osteonecrosis kezelésében jártas fogorvos vagy szájsebész szoros együttműködésével kell felállítani azon betegek esetében, akiknél állkapocs osteonecrosis alakul ki. Ahol ez lehetséges mérlegelendő a zoledronsav-kezelés átmeneti megszakítása az állapot rendeződéséig, illetve az állapotot előidéző kockázati tényezők mérséklődéséig.

Más anatómiai lokalizációk osteonecrosis

A biszfoszfonátokkal összefüggésben a külső hallójárat osteonecrosisáról számoltak be, többnyire tartós kezelés során. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé tartozik a szteroidok alkalmazása, valamint a kemoterápia és/vagy olyan helyi rizikófaktorok, mint a trauma vagy gyulladás. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonáttal kezelt betegeknél, akiknek fültüneteik vannak, beleértve ebbe a krónikus fülfertőzést is.

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 mozgást akadályozó csont-, ízületi és/vagy izomfájdalomról számoltak be 4.1 és 4.2 pont javallatai szerint alkalmazott zoledronsavval kezelt betegeknél. 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, a kezelés leállítását követően. A betegek egy részénél a tünetek visszatértek zoledronsav vagy más biszfoszfonát ismételt alkalmazásakor.

A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter- és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt tartós biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a harántirányú vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a trochanter minortól lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Az ilyen törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be. Néhány beteg a teljes törést megelőző hetekben vagy hónapokban fájdalmat érzett a combjában vagy a lágyékában, melyhez a képpalkotó eljárások felvételein gyakran a stressztörés jellemzői társultak. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfonáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezekben az esetekben elhúzódó gyógyulásról is beszámoltak. Ha biszfoszfonát-kezelés közben atípusos femurtörés gyanúja merül fel, ajánlott a kezelés felfüggesztése, amíg az egyéni kockázat/előny függvényében a beteg kivizsgálása meg nem történik.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfonát-kezelés alatt jelentkező bármilyen comb-, csípő- vagy lágyékfájdalomról számoljanak be orvosuknak, továbbá ilyen tünetek jelentkezése esetén a beteget ki kell vizsgálni az inkomplett femurtörés tekintetében.

Hypocalcaemia

Hypocalcaemiát jelentettek zoledronsavval kezelt betegeknél. A súlyos hypocalcaemia eseteihez kapcsolódóan szívritmuszavarokról és neurológiai mellékhatásokról (beleértve a convulsiót, hypaesthesiát és tetaniát is) számoltak be. Kórházi ápolást igénylő súlyos hypocalcaemia eseteit jelentették. Egyes esetekben a hypocalcaemia életveszélyes lehet (lásd 4.8 pont).

Óvatosság ajánlott, ha a zoledronsavat igazoltan hypocalcaemiát előidéző gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát okoz (lásd 4.5 pont). A zoledronsav-terápia elindítása előtt meg kell mérni a szérumkalcium-szintet és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A betegeknak megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlást kell kapniuk.

Segédanyag(ok)

Nátrium

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai vizsgálatokban a 4.1 és 4.2 pont javallatai szerint alkalmazott zoledronsavat együtt adták általánosan használt daganatellenes készítményekkel, diuretikumokkal, antibiotikumokkal és fájdalomcsillapítókkal, klinikailag megállapítható interakciók bekövetkezése nélkül. A zoledronsav alig kötődik plazmafehérjékhez és *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket sem (lásd 5.2 pont), bár erre vonatkozó hivatkozás klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Kellő óvatosság ajánlott, amikor biszfoszfonátokat és aminoglikozidokat, kalcitonint vagy kacsdiuretikumokat alkalmaznak együtt, mivel ezek a hatóanyagok additív hatást fejthetnek ki, és a szükségesnél tartósabb, alacsonyabb szérumkalcium-szintet eredményezhetnek (lásd 4.4 pont).

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

Myeloma multiplexben szenvedő betegeknél fokozott lehet a vesekárosodás kockázata, ha a Zoledronsav Actavis-t talidomiddal adják együtt.

Zoledronsav Actavis 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

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a zoledronsav tekintetében. Az állatokon zoledronsavval végzett reprodukciós vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Zoledronsav Actavis-t a terhesség ideje alatt nem ajánlott alkalmazni. A fogamzóképes korú nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék el a teherbeesést.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Zoledronsav Actavis szoptató anyák számára ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A zoledronsav fertilitására gyakorolt, potenciális mellékhatásait patkányoknál értékelték a szülőre és F1 generációra vonatkozóan. Ez fokozott farmakológiai hatásokat mutatott, vélhetően a vegyület csontrendszeret érintő, kalcium-metabolizációt gátló hatásával összefüggően, ami biszfoszfonát csoportként az ellés körüli időszakban hypocalcaemiát, 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 Actavis alkalmazása mellett gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak kellő körültekintéssel lehet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A zoledronsav 4.1 és 4.2 pont javallatai szerinti alkalmazását követő 3 napon belül gyakran számoltak be akut fázis reakcióról, melynek tünetei közé tartozik a csontfájdalom, láz, fáradtság, arthralgia, myalgia, rigor és az arthritis, később bekövetkező ízületi duzzanattal. Ezek a tünetek rendszerint néhány napon belül elmúlnak (lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” c. pont).

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

vesekárosodás, az állkapocs osteonecrosis, akut fázis reakció, hypocalcaemia, pitvarfibrilláció, anaphylaxia, interstitialis tüdőbetegség. Ezen azonosított kockázatok gyakorisága az 1. táblázatban szerepel.

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 gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra - mindig a leggyakoribb mellékhatásokkal kezdve az ismertetést - az alábbi konvenciók szerint: 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 (a 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 (a 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, étvágycsökkenés
Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori:	Viszketés, bőrkütés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), izzadákonyság
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
Nem gyakori:	Izomspazmus, az állkapocs osteonecrosis
Nagyon ritka:	A külső hallójárat és egyéb anatómiai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosis (a biszfoszfonát gyógyszerosztályra 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 helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, testtömeg-növekedés, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat az akut fázis reakció tüneteiként
<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 4.1 és 4.2 pont javallatai szerint alkalmazott zoledronsavval összefüggésben veseműködési zavarról számoltak be. Egy előrehaladott, csont is kiterjedő, rosszindulatú daganatos betegek csontrendszeri 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%), prosztatarák (3,1%), emlőrák (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 biszfoszfონátok több cikluson keresztül történő alkalmazása, valamint nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazása, illetve 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, továbbá olyan helyi fertőzés tünetei álltak fenn náluk, mint amilyen az osteomyelitis. A jelentett esetek legtöbbször foghúzáson, vagy más szájszészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott.

Pitvarfibrilláció

Egy 3 évig tartó randomizált, kettős vak, kontroll vizsgálatban, amely az évenként egyszeri 5 mg zoledronsav placebóhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát értékelte postmenopausális osteoporosis (PMO) kezelése során, a pitvarfibrilláció összesített előfordulási gyakorisága 2,5% volt az 5 mg zoledronsavval kezelt betegeknél (3862-ből 96), és 1,9% azoknál, akik placebót kaptak (3852-ből 75). A pitvarfibrillációval járó súlyos mellékhatások 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-os 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, myalgia, fejfájás, végtagfájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, arthralgia és az arthritis, később bekövetkező ízületi duzzanattal. Kialakulásának ideje a (4.1 és 4.2 pont javallatai szerint alkalmazott) zoledronsav-infúziót követő ≤ 3 nap. 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 femurtörések (biszfoszfónát 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 összefüggés van a Zoledronsav Actavis -kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – convulsiók, 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 Túladagolás

A zoledronsav akut túladagolásával 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 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 állatkísérleteknél a zoledronsav anélkül gátolja a csontreszorpciót, hogy károsan befolyásolná az újraképződést, a mineralizációt vagy a csont mechanikai tulajdonságait.

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 a csontvelő mikrokörnyezetének megváltoztatásával 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 szerekkel való szinergista-citosztatikus hatás, antiadhéziós/inváziós aktivitás.

Előrehaladott, csontokra is kiterjedő, malignus daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeri érintő eseményeinek megelőzésére végzett klinikai vizsgálatok eredményei

Az első, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban prostata-carcinomás betegeknél a 4 mg zoledronsavat placebóval hasonlították össze, a csontrendszeri érintő események (Skeletal Related Events, SREs) prevencióját vizsgálva. A 4 mg zoledronsav a placebóval szemben szignifikánsan csökkentette a legalább egy, csontrendszeri 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 skeletális 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 betegeknél fájdalom fokozódása kisebb mértékű volt a placebocsoportban 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 betegeknél. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 2. táblázat mutatja.

Egy második - az emlő- és prostata-carcinoma kivételével -szolid daganatokat 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 a csontrendszeret érintő események (SRE) bekövetkeztének tekintetében a placebohoz viszonyítva. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 3. táblázat mutatja.

2. táblázat: Hatásossági eredmények (hormonkezelésben részesülő prostata-carcinomás betegek)

	<u>Bármilyen 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 csontrendszeri esemény (összmenyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

3. táblázat: Hatásossági eredmények (szolid tumorok, kivéve az emlő- és prostata-carcinómát)

	<u>Bármilyen 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	
Skeletális 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 skeletális esemény (összmennyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).

NÉ Nem érte el.

NA Nem értelmezhető.

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 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 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Hatásossági eredmények (emlőcarcinomában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)

	<u>Bármilyen 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	

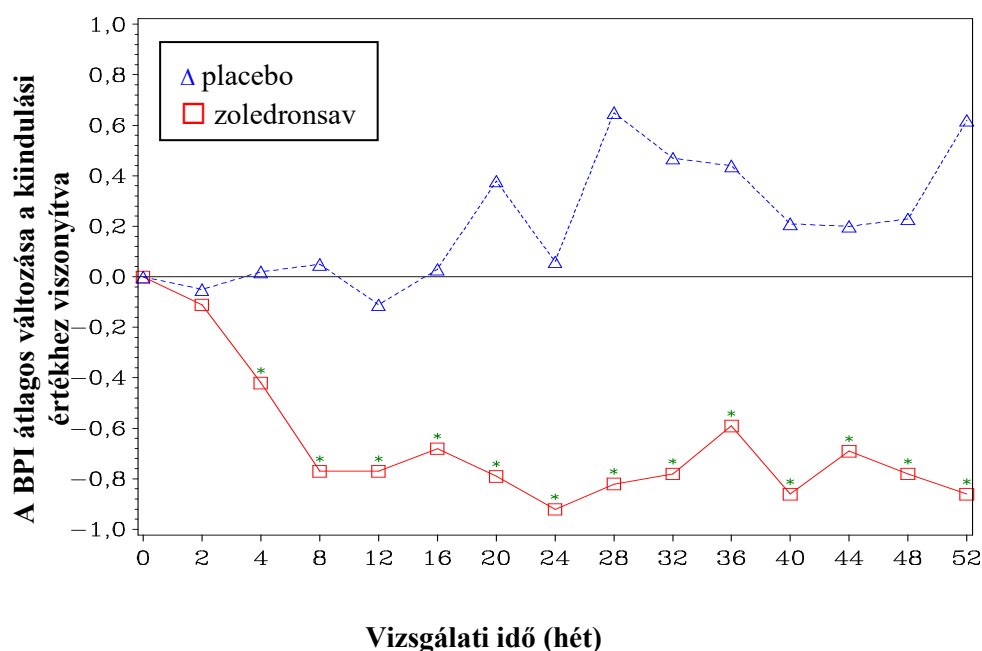
- * Beleértve a csigolya- és nem csigolyafraktúrákat.
- ** Az összes skeletalis esemény (összmenyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).
- NÉ Nem érte el.
- NA Nem alkalmazható.

A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőcarcinoma következtében kialakult, bizonyított csontmetasztázisuk volt. A vizsgálatban a 4 mg zoledronsavnak a csontrendszeret 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 (kockázat 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 tesztel [Brief Pain Inventory/BPI] mérve) a negyedik héten és a vizsgálat során minden további időpontban tapasztalták. A fájdalompontszám 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 kerültek jelölésre (* $p < 0,05$) a két kezelés (4 mg zoledronsav vs. placebo) összehasonlításának céljából.



Ebben a megfigyeléses vizsgálatban az volt az elsődleges cél, hogy megbecsüljék az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) 3 év utáni összesített incidenciáját zoledronsavat kapó, csontáttétes daganatos betegeknél. 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 (TIH) 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 betegekben a hatásos adag az 1,2–2,5 mg-os dózistartományban volt.

TIH-ban szenvedő betegeknél, a 4 mg zoledronsav 90 mg pamidronáttal összevetett hatásosságának felmérése érdekében egy előre meghatározott analízist alkalmaztak, két multicentrikus alapvizsgálat (kulcsfontosságú [pivotális] vizsgálat) eredményeinek összevetésével. A korrigált szérumkalcium-szint 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:

5. 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 eltelt 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, ill. 8 mg zoledronsav vagy 90 mg pamidronát) refrakter beteg ismételt, 8 mg-os zoledronsav-kezelést kapott. Ezeknél a betegeknél 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 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, multicenteres, 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 kalciumpótlást kaptak. A klinikai program során az 1–< 3 éves betegek háromhavonta 0,025 mg/ttkg zoledronsavat (legfeljebb 0,35 mg-os egyszeri maximális dózisban) a 3–17 éves betegek pedig 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 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 végpontjául 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 eléggé robusztus 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%-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 betegeknél 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 betegeknél megfigyelt mellékhatások¹

Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Fejfájás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Tachycardia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Nasopharyngitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hányás, hányinger
Gyakori:	Hasi fájdalom
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Végtagfájdalom, ízületi fájdalom, csont- és izomfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Láz, kimerültség

Gyakori:	Akut fázis reakció, fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Hypocalcaemia
Gyakori:	Hypophosphataemia

¹ Az 5%-nál kisebb gyakorisággal előforduló mellékhatások orvosi értékelése azt mutatja, hogy ezek az esetek megfelelnek a 4.1 és 4.2 pont javallatai szerint alkalmazott zoledronsav általános biztonságossági profiljának (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, csontja is kiterjedő, 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), 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.

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

Más biszfoszfonátokhoz hasonlóan 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, ami arra utal, 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 betegnél vizsgálva ez átlagosan 84 ± 29 ml/percnek (22–143 ml/perc közötti tartomány) felelt meg. Betegcsoportos 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.

Egy *in vitro* vizsgálatban a zoledronsav csupán kismértékű affinitást mutatott a humán vér alakos elemeihez, a vér-, plazmakoncentráció arány középértéke 0,59 volt a 30 ng/ml - 5000 ng/ml koncentráció tartományban. A plazmafehérjéhez kötődés alacsony mértékű, a zoledronsav nem kötött frakciója a 2 ng/ml mellett mért 60% és a 2000 ng/ml koncentráció mellett megfigyelt 77% között mozog.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

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

Szubkrónikus és krónikus toxicitás

A patkányok a szubkután a kutyák pedig 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.

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 levels" NOAELs) nem utaltak vesére kifejtett hatásra anél a mennyiségnél, amely megfelelt vagy meghaladta a maximálisan javasolt humán terápiás adagot. A zoledronsav hosszabb távú, ismételt alkalmazása a maximálisan javasolt humán terápiás adagban toxikus hatásokat eredményezett más szervekben, beleértve ebbe a gyomor-bélrendszert, a májat, lépét és a tüdőt, valamint az intravénás injekció beadásának helyét.

Reprodukciós toxicitás

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

Mutagenitás és karcinogenitás

A zoledronsav a mutagenitás tesztekben nem bizonyult mutagénnek, és a karcinogenitás tesztekben sem mutatta annak jelét, hogy bármilyen karcinogenitással bírna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
nátrium-citrát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az esetleges inkompatibilitások elkerülése érdekében a Zoledronsav Actavis 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz-t 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid- vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldattal kell hígítani.

Ezt a gyógyszert tilos kalciummal vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó infúziós oldattal, például Ringer-laktát-oldattal keverni, és egyedüli intravénás oldatként, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Hígítás után: 100 ml 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid- vagy 100 ml 5%-os (m/V) glükóz-oldattal végzett hígítást követően az oldat kémiai és fizikai stabilitását 24 órán keresztül őrzi meg 2°C–8°C-on és 25°C-on. Mikrobiológiai szempontból az oldatos infúziót hígítás 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. A hűtőszekrényben tárolt oldatot az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A Zoledronsav Actavis hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml koncentrátum átlátszó, színtelen, olefin polimerből készült műanyag injekciós üvegben, fluoropolimer bevonatú, brómbutil gumidugóval és lepattintható műanyag betétellátott alumínium kupakkal lezárva.

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

A beadást megelőzően az egy injekciós üvegből felszívott 5 ml koncentrátumot vagy az előírt koncentrátum mennyiséget tovább kell hígítani 100 ml kalciummentes oldatos infúzióval (0,9%-os [m/V] nátrium-klorid- vagy 5%-os [m/V] glükóz-oldattal).

A Zoledronsav Actavis kezelésével kapcsolatos további információk, 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 alkalmazni.

Az az egészségügyi szakembereknek nem tanácsos a fel nem használt Zoledronsav Actavis-t a szennyvízelvezető rendszeren keresztül megsemmisíteni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Ízland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/759/001
EU/1/12/759/002
EU/1/12/759/003

9. AZ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. december 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap

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

Actavis Italy S.p.A
Via Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Olaszország

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)**
A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles 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.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **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

INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Actavis 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsav (monohidrát formájában) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, nátrium-citrátot és injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 x 5 ml injekciós üveg
4 x 5 ml injekciós üveg
10 x 5 ml injekciós üveg

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

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

EXP

Hígítás utáni felhasználhatósági időtartam: lásd a betegtájékoztatóban.

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**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ízland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/759/001	1 injekciós üveg
EU/1/12/759/002	4 injekciós üveg
EU/1/12/759/003	10 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

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>

<Nem értelmezhető.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}

NN {szám}

<Nem értelmezhető.>

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

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

Zoledronsav Actavis 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav
iv.

2. AZ ALKALMAZÁS KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Felhasználás előtt hígítandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[Actavis logó]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zoledronsav Actavis 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 Önél 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 Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zoledronsav Actavis beadása előtt
3. Hogyan alkalmazzák a Zoledronsav Actavis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoledronsav Actavis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Zoledronsav Actavis-ban lévő hatóanyag a zoledronsav, ami a biszfoszfonátoknak nevezett vegyületek 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 Actavis beadása előtt

Gondosan kövesse az orvosától kapott valamennyi utasítást.

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

Nem kaphat Zoledronsav Actavis-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav Actavis-kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Önnek **veseproblémái** vannak vagy voltak.
- ha **fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás** van vagy volt az állkapcsában, vagy „nehéznek érzi” az állát, vagy mozog egy foga. Kezelőorvosa fogászati vizsgálat elvégzését javasolhatja, a Zoledronsav Actavis-kezelés elkezdése előtt.
- ha **fogászati kezelés** alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozáson esik át, szóljon fogorvosának, hogy Zoledronsav Actavis-kezelést kap és kezelőorvosát is tájékoztassa a fogászati kezelésről.

A Zoledronsav Actavis –kezelés alatt megfelelő szájjápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell részt vennie.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival kapcsolatosan, mint például fogak meglazulása, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek egy, az állkapocs oszteonekrózisának nevezett állapot jelei lehetnek.

Nagyobb lehet az állkapocs oszteonekrózis kialakulásának kockázata azoknál a betegeknél, akik kemoterápiás és/vagy sugárkezelésben részesülnek, szteroidokat kapnak, fogászati beavatkozáson esnek át, nem részesülnek rendszeres fogászati ellátásban, ínybetegségben szenvednek, dohányoznak vagy korábban biszfosfonát (csontbetegségek megelőzésére vagy kezelésére alkalmazott) kezelést kaptak.

A zoledronsavval kezelt betegeknél a vér kalciumszintjének csökkenéséről (hipokalcémia) számoltak be, mely néha izomgörcsökhöz, bőrszárazsághoz, égő érzéshez vezet. A súlyos hipokalcémia következményeként szabálytalan szívverést (szívrítmuszavar), görcsrohamokat, görcsöket és izomrángást (tetánia) jelentettek. Egyes esetekben a hipokalcémia életveszélyes lehet. Ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Ha Ön hipokalcémiában szenved, ezt az állapotot a Zoledronsav Actavis első adagjának alkalmazása előtt rendezni kell. Ilyen esetben megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlásban fog részesülni.

65 éves és idősebb betegek

A Zoledronsav Actavis 65 éves és idősebb betegeknek is adható. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy bármilyen különleges óvintézkedésre lenne szükség.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Actavis

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 (menopauza utáni csontritkulás [oszteoporózis] és a vér magas kalciumszintjének kezelésére alkalmazott gyógyszer), úgynevezett kacsdiuretikumok (magas vérnyomás vagy vizenyő [ödéma] kezelésére alkalmazott vízhajtók) vagy egyéb, kalciumszint-csökkentő gyógyszerek, mivel a biszfosfonátokkal 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.
- Más, szintén zoledronsavat tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a csontritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmaznak, vagy bármilyen más biszfosfonát, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zoledronsav Actavis-szal történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatás nem ismert.

- Anti-angiogén gyógyszerek (daganatellenes kezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek Zoledronsav Actavis-szal történő együttes adásakor az állkapocs-csont elhalás (oszteonekrózis) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

Terhesség és szoptatás

A Zoledronsav Actavis nem alkalmazható terhesség ideje alatt. Közölje orvosával, ha terhes, vagy feltételezi, hogy terhes.

A Zoledronsav Actavis nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nagyon ritka esetekben azonban a Zoledronsav Actavis alkalmazása mellett álmoság és fáradtság lépett fel. Ezért gépjárművezetéskor, gépek kezelésekor, illetve teljes figyelmet igénylő tevékenységek végzése során óvatosságnak kell lennie.

A Zoledronsav Actavis nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Zoledronsav Actavis-t?

- A Zoledronsav Actavis-t csak a biszfoszfonátok intravénás (visszérbe adott) alkalmazásában képzett egészségügyi szakemberek adhatják be.
- Kezelőorvosa azt fogja ajánlani, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében minden kezelés előtt igyon elegendő mennyiségű vizet.
- Pontosan kövesse kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember valamennyi egyéb utasítását.

Mennyi Zoledronsav Actavis-t fognak beadni Önnel?

- A szokásos egyszeri adag általában 4 milligramm.
- Amennyiben vesebetegségben szenved, orvosa a vesekárosodás mértékétől függően kisebb adagot fog beadni Önnel.

Milyen gyakran adják be a Zoledronsav Actavis-t?

- Ha Önt a csonttátek csontrendszeri szövődményeinek megelőzése érdekében kezelik, akkor egy Zoledronsav Actavis infúziót fognak minden harmadik vagy negyedik héten adni Önnel.
- Ha Önt a vérben lévő kalcium mennyiségének csökkentése érdekében kezelik, akkor rendszerint csak egyetlen Zoledronsav Actavis infúziót fognak adni Önnel.

Hogyan adják be a Zoledronsav Actavis-t?

- A Zoledronsav Actavis-t cseppinfúzióban vénába (visszérbe) adják, aminek legalább 15 percig kell tartania, valamint adhatják intravénás oldatként önmagában, elkülönített infúziós szereléken keresztül is.

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

Ha az előírtnál több Zoledronsav Actavis-t kapott

Ha a javasoltnál nagyobb adagot kapott, kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell Önt. Erre azért van szükség, mert a vérplazmában (szérumban) elektrolit-eltérés (pl. a kalcium, a foszfor és a

magnézium kóros szintje) alakulhat ki és/vagy megváltozhat a veseműködés, beleértve ebbe a veseműködés súlyos károsodását is. Ha az Ön kalciumszintje túl alacsony szintre esik, akkor előfordulhat, hogy kalciumpótló infúziót kell kapnia.

4. Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyikéről:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A szájüregben, a fogakban és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregben, illetve az állkapocsban, váladékozás, az állkapocsban kialakuló zsidbadás vagy elnehezülés érzés vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha a Zoledronsav Actavis-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-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az alacsony kalciumszint következményeként: szabálytalan szívverés (vagyis az alacsony kalciumszint miatti szívritmuszavar) alakulhat ki.
- Egy Fanconi-szindrómának nevezett veseműködési zavar (rendszerint kezelőorvosa azonosítja bizonyos vizeletvizsgálatokkal).

Nagyon ritka (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Az alacsony kalcium-értékek (hipokalcémia) következményeként: görcsrohamok, görcsök és tetánia (ugyancsak a hipokalcémia következményeként).
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladék ürül a füléből és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben található csontok károsodásának a jelei lehetnek.
- Nagyon ritkán az állkapcsen kívül más csontokban, főként a csípőben és a combcsontban is előfordulhat csontelhalás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Zoledronsav Actavis-kezelés során, vagy a kezelés abbahagyása után olyan tüneteket észlel, mint fájdalom vagy ízületi merevség megjelenése, vagy súlyosbodása.

A lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthet):

- Alacsony foszfátszint a vérben.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fejfájás és influenzaszerű tünetek, többek között 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.
- Kötőhártya-gyulladás.
- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Túlérzékenységi reakciók.
- Alacsony vérnyomás.
- Mellkasi fájdalom.
- Az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkkiütés, bőrvizsketés.
- 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-gyarapodás.
- Fokozott verítékezés.
- Álmoság.
- Homályos látás, a szem könnyezése, a szem fényérzékenysége.
- Hirtelen kialakuló hidegségérzés, ájullással, erőtlenséggel vagy összeeséssel.
- Nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel.
- Csalánkiütés.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Lassú szívverés.
- Zavartság.
- Ritkán a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csonttritkulás miatt. Forduljon kezelőorvosához, 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 léghólyagocskáinak körüli szövet gyulladása)
- Influenzaszerű tünetek, többek között ízületi gyulladás (artritisz) és ízületi duzzanat
- A szem fájdalmas kivörösödése és/vagy duzzanata.

Nagyon ritka (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban 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 Actavis-t tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze, illetve a szakszemélyzet tudja, hogy miként kell a Zoledronsav Actavis-t szakszerűen tárolni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zoledronsav Actavis?

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

Milyen a Zoledronsav Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zoledronsav Actavis, átlátszó, színtelen oldatos infúzióhoz való koncentrátumként (steril koncentrátum), műanyag injekciós üvegben kerül forgalomba. Egy injekciós üveg 5 ml oldatot tartalmaz.

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Ízland

Gyártó

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Olaszország

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

Nederland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

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

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

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 beadni a Zoledronsav Actavis-t?

- A 4 mg zoledronsavat tartalmazó infúziós oldat elkészítéséhez a Zoledronsav Actavis koncentrátumot (5,0 ml) 100 ml kalciummentes vagy más, két vegyértékű kationtól mentes infúziós oldattal kell tovább hígítani. Amennyiben a Zoledronsav Actavis kisebb dózisára 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 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid- vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldatnak kell lennie.

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

Utasítások csökkentett Zoledronsav Actavis dózisok elkészítéséhez:

Szívja fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét az alábbiak szerint:

- 4,4 ml-t a 3,5 mg dózishoz;
 - 4,1 ml-t a 3,3 mg dózishoz;
 - 3,8 ml-t a 3,0 mg dózishoz.
- Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Bármilyen fel nem használt oldatot ki kell dobni! Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni. Az infúzió elkészítése során aseptikus módszereket kell követni.
- Eltarthatóság a hígítást követően: a 100 ml 0,9%-os (m/v) nátrium-klorid vagy 100 ml 5%-os (m/v) glükóz oldattal végzett hígítást követően az oldat kémiai és fizikai stabilitását 24 órán keresztül őrzi meg 2°C–8°C-on és 25°C-on. Mikrobiológiai szempontból az oldatos infúziót hígítás 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. A hűtőszekrényben tárolt oldatot az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.
- A zoledronsavat tartalmazó oldatot egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként, külön infúziós szereléken keresztül kell beadni. A betegek hidratáltsági állapotát a Zoledronsav Actavis alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztosítani lehessen a megfelelő hidratáltságot.
- Mivel a Zoledronsav Actavis más intravénásan alkalmazott gyógyszerekkel való kompatibilitására vonatkozóan nincsenek hozzáférhető adatok, a Zoledronsav Actavis-t tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Hogyan kell a Zoledronsav Actavis-t tárolni?

- A Zoledronsav Actavis gyermekektől elzárva tartandó!
- Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Zoledronsav Actavis-t.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- A Zoledronsav Actavis hígítást követő tárolási körülményeivel kapcsolatos információkért olvassa el a fenti, „Eltarthatóság a hígítást követően” c. pontot.