

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Hospira 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg 5 ml-nyi koncentrátuma 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában)

Egy ml koncentrátum 0,8 mg zoledronsavat tartalmaz, monohidrátként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknak a zoledronsavat csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember írhatja fel és adhatja be. A zoledronsavval kezelt betegeknak oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknak 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 betegeknak per os napi 500 mg kalciumpótlást és 400 NE D-vitamint is kell kapniuk.

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

## A TIH kezelése

### *Felnőttek és idősek*

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

### *Vesekárosodás*

#### *TIH:*

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

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

Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztatikus csontelváltozásokban szenvedő betegek zoledronsav-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumszintet és a kreatinin-clearance-et. A kreatinin-clearance a Cockcroft-Gault képlet segítségével számolható ki a szérumszintből. A zoledronsav nem javasolt azon betegek számára, akiknek a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásuk volt (aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc). A klinikai vizsgálatok során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumszintje meghaladta a  $265$   $\mu\text{mol/l}$  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 adag javasolt (lásd még 4.4 pont):

<b>Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)</b>	<b>A Zoledronsav Hospira javasolt dózisa*</b>
$> 60$	$4,0$ mg zoledronsav
$50$ – $60$	$3,5$ mg* zoledronsav
$40$ – $49$	$3,3$ mg* zoledronsav
$30$ – $39$	$3,0$ mg* zoledronsav

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

A kezelés megkezdését követően a zoledronsav minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérumszintet, 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  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ) betegek esetében, ha a növekedés  $0,5$  mg/dl vagy  $44$   $\mu\text{mol/l}$ ;
- kóros kiindulási kreatininszintű ( $> 1,4$  mg/dl vagy  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ) betegek esetében, ha a növekedés  $1,0$  mg/dl vagy  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

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

## *Gyermekek és serdülők*

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

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A 100 ml-ben tovább hígított (lásd 6.6 pont) Zoledronsav Hospira koncentrátum oldatos infúzióhoz-t egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

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

### Útmutatás a Zoledronsav Hospira csökkentett adagjainak az elkészítéséhez

Szívja fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét, az alábbiak szerint:

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

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. A koncentrátum felszívott mennyiségét 100 ml steril 0,9 %-os (m/V) nátrium-klorid (lásd 4.4 pont)- vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldattal kell felhígítani. Az adagot egyszeri intravénás infúzióban kell beadni, amely nem tarthat 15 percnél rövidebb ideig.

A Zoledronsav Hospira-t 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 Hospira alkalmazása előtt és azt követően kellően hidratált állapotban kell tartani.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános megfontolások

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

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrálását kerülni kell.

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

Rendelkezésre állnak más, zoledronsavat tartalmazó készítmények is osteoporosis indikáció esetén, illetve a csontok Paget-kórjának kezelésére. Az ezzel a készítménnyel kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg bármilyen egyéb, zoledronsavat tartalmazó készítménnyel vagy bármilyen más

biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen szerek kombinált hatásai nem ismertek.

### Veseelégtelenség

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

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

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

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

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

### Májelégtelenség

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

### Osteonecrosis

#### Állkapocs osteonecrosis

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran számoltak be állkapocs osteonecrosisról (ONJ) zoledronsavat 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).

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

A következő kockázati tényezőket kell mérlegelni annak megállapítására, hogy mekkora a betegnél az

állkapocs osteonecrosis kialakulásának a kockázata:

- A bisphosphonate potenciája (magas potenciánál magasabb kockázat), az alkalmazás módja (parenterális alkalmazásnál magasabb kockázat) és a biszfoszfonát kummulatív dózisa
- Daganat, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és fej sugárterápiája, kortikoszteroidok
- Fogászati betegségek a kórtörténetben, rossz szájhigiéncia, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások, (pl. foghúzások) nem megfelelően felhelyezett protézis

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a zoledronsav-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, 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 oszteonekrózisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia, és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

Ezenkívül egyéb helyek, mint a csípő és a femur osteonecrosisának egyes eseteit is jelentették, főleg Zoledronsav Hospira-val 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 részében a tünetek visszatértek zoledronsav vagy más biszfoszfonát újbóli alkalmazásának hatására.

#### A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfonáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak. Azoknál a betegeknél,

akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfonát-kezelés felfüggesztését.

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

### Hypocalcaemia

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

### Segédanyagok

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (23mg) nátriumot tartalmaz. Alacsony nátriumtartalmú diétán lévő betegeknél megemlíthető, hogy ez a készítmény gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a készítmény hígítást igényelhet nátriumtartalmú oldatokkal (lásd 4.2. pont), amelyet figyelembe kell venni a betegnek valamennyi forrásból beadott összes nátrium mennyiségének vonatkozásában.

## **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 hatóanyagcsoport tagjai additív hatásúak lehetnek és a kelleténél tartósabb, alacsonyabb szérumszintet eredményezhetnek. (lásd 4.4 pont)

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

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

Zoledronsav Hospira 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 végzett kísérletekben a zoledronsav reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A zoledronsavat a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni. A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést.

## Szoptatás

Nem ismeretes, vajon a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A zoledronsav ellenjavallt szoptató anyáknak (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 függenek össze, mely az ellés körüli időszakban hypocalcaemiát, ami biszfoszfonát csoportosítás, valamint dystociát és a vizsgálat korai befejezését eredményezte. Így ezek az eredmények eleve kizárták a zoledronsav humán 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 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:

Beszűkült veseműködés, 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 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 ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<b><i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Anaemia
	Nem gyakori:	Thrombocytopenia, leukopenia
	Ritka:	Pancytopenia
<b><i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Nem gyakori:	Túlérzékenységi reakció
	Ritka:	Angioneuroticus oedema
<b><i>Pszichiátriai kórképek</i></b>		



	Nem gyakori:	Szorongás, alvászavar
	Ritka:	Zavartság
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
	Gyakori:	Fejfájás
	Nem gyakori:	Szédülés, paraesthesia, dysgeusia, hypaesthesia, hyperaesthesia, tremor, somnolencia
	Nagyon ritka:	Convulsiók, hypaesthesia és tetania (hypocalcaemia következtében)
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>		
	Gyakori:	Conjunctivitis
	Nem gyakori:	Látászavar, scleritis és szemüregi gyulladás
	Ritka	Uveitis
	Nagyon ritka:	Episcleritis
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		
	Nem gyakori:	Hypertonia, hypotonia, pitvarfibrilláció, ájuláshoz vagy a keringés összeomlásához vezető hypotonia
	Ritka:	Bradycardia, szívritmuszavar (hypocalcaemia következtében)
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
	Nem gyakori:	Dyspnoe, köhögés, bronchoconstrictio
	Ritka	Intersticiális tüdőbetegség
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
	Gyakori:	Hányinger, hányás, csökkent étvágy
	Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
	Nem gyakori:	Viszketés, bőrkiütés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), izzadákonyság
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
	Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
	Nem gyakori:	Izomgörcsök, az állkapocs osteonecrosis
	Nagyon ritka:	A külső hallójárat és egyéb anatómiai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosis (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>		
	Gyakori:	Vesekárosodás
	Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
	Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
	Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, gyengélkedés és kipirulás)
	Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, súlygyarapodás, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
	Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>		

	Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
	Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszint emelkedése, hypocalcaemia
	Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
	Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

#### Kiválasztott mellékhatások leírása:

##### *Beszűkült veseműködés*

A zoledronsavval összefüggésben veseműködési zavarról számoltak be. Egy előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzését célzó zoledronsav regisztrációs vizsgálatból gyűjtött biztonsági adatok összesített elemzésében a zoledronsav-kezeléssel várhatóan kapcsolatba hozható vesekárosodás nemkívánatos események (mellékhatások) gyakorisága a következőképpen alakult: myeloma multiplex (3,2%), prosztatarák (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 beszűkült veseműködés, 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 legtöbbször foghúzáson, vagy más szájsebészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott

##### *Pitvarfibrilláció*

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

##### *Akut fázis reakció*

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

##### *Atípusos femur-törések*

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

## *Hypocalcaemiával összefüggő mellékhatások*

A hypocalcaemia egy fontos azonosított kockázat a zoledronsav elfogadott indikációiban. Mind a klinikai vizsgálati, mind a forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése alapján elegendő bizonyíték van annak alátámasztására, hogy a zoledronsav-kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között összefüggés van. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – convulsiók, hypoaesthesia és teténia – 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 a veseműködés károsodását (beleértve a veseelégtelenséget is) és a szérum elektrolitszintek (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 állatkísérletekben a zoledronsav gátolja a csontreszorpciót anélkül, hogy az újraképződést, a mineralizációt vagy a csont mechanikai tulajdonságait károsan befolyásolná.

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

Preklinikai vizsgálatokban az alábbi tulajdonságait mutatták ki:

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

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

Az első, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatban prostatacarcinomás betegekben 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 placebohoz viszonyítva. A 4 mg zoledronsavval kezelt betegek fájdalom növekedése kisebb mértékű volt a placebo csoportban beszámoltakhoz képest, a különbség a 3., 9., 21. és 24. hónapban szignifikánssá vált. Kevesebb 4 mg zoledronsavval kezelt beteg szenvedett patológiás törést is. A kezelés hatása kevésbé volt kifejezett a blastos laesiokat mutató betegekben. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 2. táblázat mutatja.

Egy második, szolid daganatokat (emlő- és prosztatacarcinómát 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 placebohoz viszonyítva. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 3. táblázat mutatja.

<b>2. táblázat: A hatásosság eredményei (hormonkezelésben részesülő prosztatacarcinomás betegek)</b>						
	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledronsav	Placebo	4 mg zoledronsav	Placebo	4 mg zoledronsav	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Az SRE-s betegek aránya (%)	38	49	17	25	26	33
p-érték	0,028		0,052		0,119	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	488	321	NÉ	NÉ	NÉ	640
p-érték	0,009		0,020		0,055	
Skeletalis morbiditási ráta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-érték	0,005		0,023		0,060	
A többszörös események kockázatának csökkenése* (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,002		NA		NA	

\* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafrakturákat.

\*\* 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, emlő- és prostatacarcinomát nem felőlvél)**

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

\* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafrakturákat.

\*\* 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, Fázis III. vizsgálatban a 4 mg zoledronsav hatását minden 3-4 hétben adott 90 mg pamidronáttal vetették össze a legalább egy csontlaesios myeloma multiplexben vagy emlőcarcinomában szenvedő betegek esetében. Az eredmények azt mutatták, hogy a 4 mg zoledronsav éppoly hatásos volt az SRE prevenciójában, mint a 90 mg pamidronát. A multiplex eseményanalízis a pamidronáttal kezelttel 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 (emlőcarcinomában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)**

3.	SRE (+TIH)		Törések*		A csont irradiációs kezelése	
	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	

<b>4.táblázat: A hatásosság eredményei (emlőcarcinomában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)</b>						
3.	SRE (+TIH)		Törések*		A csont irradiációs kezelése	
	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg
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 nem-csigolyafrakturákat.

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

NÉ Nem érte el.

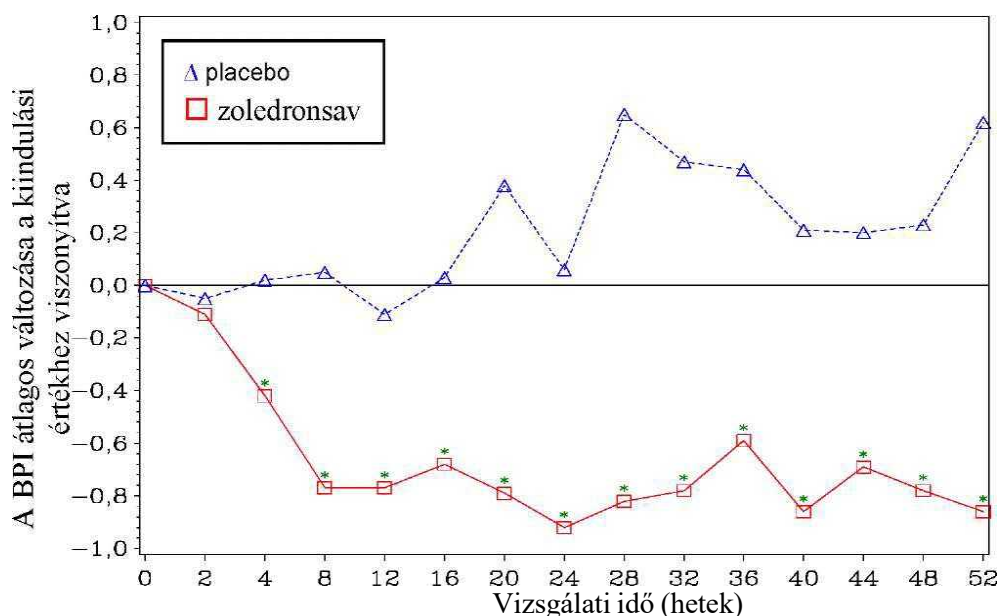
NA Nem alkalmazható.

A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőcarcinóma 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 placebo csoportban mért 49,6%-kal (p=0,003). Az első SRE kialakulásáig eltelt idő mediánértékét a zoledronsav-kezelést kapó csoportban a vizsgálat végéig nem érték el, és az jelentősen hosszabb volt, mint placebo mellett (p=0,007). A 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 fájdalom-pontszámok statisztikailag szignifikáns javulását (rövid fájdalom teszttel [BPI] mérve) a negyedik héten és a vizsgálat során minden további időpontban tapasztalták. A fájdalom-pontszám a zoledronsav esetében következetesen a kiindulási érték alatt volt, és a fájdalomcsökkenést az analgetikus-pontszám csökkenése kísérte.

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



#### CZOL446EUS122/SWOG vizsgálat

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

A 3491 értékelhető beteg közül 87 esetben igazolták az ONJ diagnózist. 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 szérumszintet és a vizelettel történő kalciumürítést. A Fázis I., dóziskereső vizsgálatokban enyhe-középsúlyos 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 (pivotál vizsgálat) eredményeinek összevetésével. A korrigált szérumszint gyorsabban normalizálódott a 4. napon 8 mg zoledronsav, ill. a 7. napon 4 mg és 8 mg zoledronsav alkalmazása esetén. Az alábbi válaszarányokat figyelték meg:

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

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

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

### Gyermekek és serdülők

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

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

Az ebben a populációban tapasztalt mellékhatások típusai hasonlóak voltak azokhoz a reakciókhoz, melyeket korábban a 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 a használatos: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).



<b>6. táblázat: Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások<sup>1</sup></b>		
<b><i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Fejfájás
<b><i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Tachycardia
<b><i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Nasopharyngitis
<b><i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Nagyon gyakori:	Hányás, hányinger
	Gyakori:	Hasi fájdalom
<b><i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i></b>		
	Gyakori:	Végtagfájdalom, ízületi fájdalom, csont- és izomfájdalom
<b><i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i></b>		
	Nagyon gyakori:	Láz, kimerültség
	Gyakori:	Akut fázis reakció, fájdalom
<b><i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i></b>		
	Nagyon gyakori:	Hypocalcaemia
	Gyakori:	Hypophosphataemia

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

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekek és serdülők 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 a 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, 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 intravenásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féleletidő  $t_{1/2\alpha}$  0,24 és  $t_{1/2\beta}$  1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féleletidő,  $t_{1/2\gamma}$  pedig 146 óra. A zoledronsav a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. A zoledronsav nem metabolizálódik, változatlanul ürül ki a vesén keresztül. Az első 24 órában a bevitt adag  $39 \pm 16\%$ -a ürül ki a vizelettel, míg a többi elsősorban a csontszövethez kötődik. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel és kerül a szisztémás keringésbe, majd a vesén keresztül ürül ki. A teljes test clearance  $5,04 \pm 2,5$  l/óra, függetlenül az

alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtömegetől. 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 állatkísérletekben 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  $84 \pm 29$  ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Populációs vizsgálatok szerint a 20 ml/perc (súlyos vesekárosodás) vagy 50 ml/perc (mérsékelt fokú vesekárosodás) kreatinin-clearance-ű betegeket a 84 ml/perc kreatinin-clearance értékűekkel összehasonlítva, a megfelelő zoledronsav clearance értékek 37%, ill. 72%-on várhatók. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre ( $< 30$  ml/perc kreatinin-clearance) vonatkozóan csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésünkre.

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.

#### Speciális betegcsoportok

##### Gyermekek és serdülők

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

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

#### Akut toxicitás

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

#### Szubkrónikus és krónikus toxicitás

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

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

Állatkísérletekben a krónikus, ismételt parenterális adagolás esetén a vesére vonatkozó biztonsági sáv keskeny volt, de az egyszeri (1,6 mg/ttkg) dózis és az egy hónapon át tartó ismételt (0,06–0,6 mg/ttkg/nap) adagolású vizsgálatokban a kumulatív mellékhatásmentes szintek ("no adverse event level" NOAEL) nem utaltak vesére kifejtett hatásra abban a mennyiségben, amely megfelelt vagy

meghaladta a maximálisan javasolt humán terápiás adagot. A zoledronsav hosszabbtávú, ismételt alkalmazása a maximálisan javasolt humán terápiás adagban toxikus hatásokat eredményezett más szervekben, beleértve a gyomor-bélrendszert, a májat, lépét és a tüdőt, valamint az intravénás injekció beadásának helyét.

### Reprodukciós toxicitás

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

### Mutagenitás és karcinogenitás

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit

Nátrium-citrát

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Az esetleges inkompatibilitások elkerülése végett a Zoledronsav Hospira-koncentrátumot 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5 m/V %-os 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

Feloldás után: Mikrobiológiai szempontból a feloldott infúziós oldatot 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 ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az elkészített gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

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

6 ml-es, I-es típusú üvegből készült, átlátszó injekciós üveg vagy 5 ml-es, műanyag injekciós üveg, fluorpolimerrel bevont halobutil dugóval és lepattintható védőlapos alumínium kupakkal lezárva.

Kiszerezés

A Zoledronsav Hospira csomagolásonként 1 injekciós üveget tartalmaz.

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

Az alkalmazás előtt az injekciós üvegben lévő 5,0 ml koncentrátumot vagy a koncentrátumból felszívott szükséges mennyiséget tovább kell hígítani 100 ml kalciummentes infúziós 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os (m/v) glükóz-oldattal.

A Zoledronsav Hospira 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.

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

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

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

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

#### **9. AZ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 19.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. augusztus 24.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy infúziós zsákban lévő 100 ml oldat 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

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

Ismert hatású segédanyagok

A Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzió 360 mg nátriumot tartalmaz adagolási egységenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió

Tiszta és színtelen oldat

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknak a zoledronsavat csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember íthatja fel és adhatja be. A zoledronsavval kezelt betegeknak oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknak 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 betegeknak per os napi 500 mg kalciumpótlást és 400 NE D-vitamint is kell kapniuk.

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

#### A TIH kezelése

## Felnőttek és idősek

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

## Vesekárosodás

### TIH:

A TIH-ben és egyúttal súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek Zoledronsav Hospira-kezelése csak a várható kockázat és haszon mérlegelése után jöhet szóba. A klinikai vizsgálatok során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumszintje a  $400$   $\mu\text{mol/l}$  vagy  $4,5$  mg/dl értéket meghaladta. Nincs szükség dózismódosításra azon TIH-es betegek esetében, akik szérumszintje  $400$   $\mu\text{mol/l}$  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-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumszintet és a kreatinin-clearance-et. A kreatinin-clearance a Cockcroft-Gault képlet segítségével számolható ki a szérumszintből. A zoledronsav nem javasolt azon betegek számára, akiknek a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásuk volt (aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc). A zoledronsav klinikai vizsgálati során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumszintje meghaladta a  $265$   $\mu\text{mol/l}$  vagy  $3$  mg/dl értéket.

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

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	A Zoledronsav Hospira javasolt dózisa*
$> 60$	$4,0$ mg zoledronsav
$50-60$	$3,5$ mg* zoledronsav
$40-49$	$3,3$ mg* zoledronsav
$30-39$	$3,0$ mg* zoledronsav

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

A kezelés megkezdését követően a Zoledronsav Hospira minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérumszintet, 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  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ) betegek esetében, ha növekedés  $0,5$  mg/dl vagy  $44$   $\mu\text{mol/l}$ ;
- kóros kiindulási kreatininszintű ( $> 1,4$  mg/dl vagy  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ) betegek esetében, ha a növekedés  $1$  mg/dl vagy  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

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 Hospira-kezelést a terápia megszakítása előtt adott adaggal kell újratekdeni.

## Gyermekek és serdülők

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

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Zoledronsav Hospira oldatos infúziót egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

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

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

Azon betegek csökkentett dózisainak elkészítéséhez, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance-e  $\geq$  60 ml/perc, lásd az alábbi, 1. táblázatot. Szívja ki az infúziós zsákból a Zoledronsav Hospira oldat javallott dózisát adagolás előtt.

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

<b>Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)</b>	<b>Szívja ki az alábbi mennyiséget a Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzióból (ml)</b>	<b>Korrigált dózis (mg zoledronsav)</b>
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

A Zoledronsav Hospira-t tilos más infúziós oldatokkal keverni, és egyszeri intravénás oldatként, külön infúziós szereléken át kell beadni.

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános megfontolások

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

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrálását kerülni kell.

A hypercalcaemiával kapcsolatos standard metabolikus paraméterek, mint a szérum kalcium-, foszfát- és magnéziumszint a zoledronsav-kezelés megkezdése után gondosan ellenőrizendők. Ha hypocalcaemia, hypophosphataemia vagy hypomagnesaemia lép fel, rövid távú kiegészítő kezelésre

lehet szükség. A kezeletlen hypercalcaemiás betegek vesefunkciója általában bizonyos mértékben beszűkül, ezért megfontolandó a vesefunkció gondos monitorozása.

Rendelkezésre állnak más, zoledronsavat tartalmazó készítmények is osteoporosis indikáció esetén, illetve a csontok Paget-kórjának kezelésére. Az ezzel a készítménnyel kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg bármilyen egyéb, zoledronsavat tartalmazó készítménnyel vagy bármilyen más biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen szerek kombinált hatásai nem ismertek

### Veseelégtelenség

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

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

A zoledronsav-kezeléssel kapcsolatban is beszámoltak vesekárosodásról. A dehidráció, ill. a kezelés előtt fennálló vesekárosodás, a zoledronsav és más biszfoszfonátok többszörös kezelési ciklusa, valamint más nefrotoxikus gyógyszerek alkalmazása olyan tényezők, melyek hozzájárulhatnak a vesefunkció romlásához. Habár egy 4mg-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 szérum kreatininszint emelkedés is előfordult a csontrendszeret érintő események megelőzésére adott zoledronsav ajánlott dózisainak krónikus alkalmazásakor, habár sokkal ritkábban.

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

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

### Májelégtelenség

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

### Osteonecrosis

#### *Állkapocs osteonecrosis*

A zoledronsavat kapó betegeknél nem gyakran az állkapocs osteonecrosisáról (ONJ) számoltak be klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően. 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 gyakoribban jelent meg myelomában szenvedő betegeknél, mint más daganatos megbetegedések esetén (lásd 5.1 pont).



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

A következő kockázati tényezőket kell mérlegelni annak megállapítására, hogy mekkora a betegnél az állkapocs osteonecrosis kialakulásának a kockázata:

- A bisphosphonate potenciája (magas potenciánál magasabb kockázat), az alkalmazás módja (parenterális alkalmazásnál magasabb kockázat) és a biszfoszfonát kumulatív dózisa
- Daganat, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és fej sugárterápiája, kortikoszteroidok
- Fogászati betegségek a kórtörténetben, rossz szájhygiéna, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások, (pl foghúzások) nem megfelelően felhelyezett protézis

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezenek minden, a zoledronsav-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 betegeknél a kezelési tervét, akiknél az állkapocs osteonecrosis alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs osteonecrosis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítani. 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 oszteonekrózisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia, és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

Ezenkívül egyéb helyek, mint a csípő és a femur osteonecrosisának egyes eseteit is jelentették, főleg Zoledronsav Hospira-val 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 részében a tünetek visszatértek a zoledronsav vagy más biszfoszfonát újbóli alkalmazásának hatására.

#### A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a törések haránt vagy rövid ferde

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

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

### Hypocalcaemia

Hypocalcaemiát jelentettek zoledronsav -val kezelt betegeknek. 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 zoledronsavat olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek ismertén hypocalcaemiát okoznak, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát eredményez (lásd 4.5 pont). A zoledronsav-kezelés megkezdése előtt a szérum kalciumszintet meg kell mérni, és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A betegeket megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesíteni.

### Segédanyagok

Ez a készítmény 360 mg nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 18 %-ának.

## **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 plazmafehérjéhez 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 a két hatóanyagcsoport tagjai additív hatásúak lehetnek és a kettőnél tartósabb, alacsonyabb szérum kalciumszintet eredményezhetnek. (lásd 4.4 pont)

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

Myeloma multiplexes betegekben a vesekárosodás kockázata megnőhet, ha a Zoledronsav Hospira-t talidomiddal adják együtt.

Zoledronsav Hospira 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 végzett kísérletekben a zoledronsav reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A zoledronsavat a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni. A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést.

### Szoptatás

Nem ismeretes, vajon a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Zoledronsav Hospira ellenjavallt szoptató anyáknak (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 hatású, 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 Hospira 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:

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

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

### **2. táblázat**

A mellékhatások a gyakoriság csökkenő sorrendjében vannak felsorolva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<b><i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Anaemia
	Nem gyakori:	Thrombocytopenia, leukopenia
	Ritka:	Pancytopenia
<b><i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Nem gyakori:	Túlérzékenységi reakció
	Ritka:	Angioneuroticus oedema
<b><i>Pszichiátriai kórképek</i></b>		
	Nem gyakori:	Szorongás, alvászavar
	Ritka:	Zavartság
<b><i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Fejfájás
	Nem gyakori:	Szédülés, paraesthesia, dysgeusia, hypaesthesia, hyperaesthesia, tremor, somnolencia
	Nagyon ritka:	Convulsiók, hypaesthesia és tetania (hypocalcaemia következtében)
<b><i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Conjunctivitis
	Nem gyakori:	Látászavar, scleritis és szemüregi gyulladás
	Ritka	Uveitis
	Nagyon ritka:	Episcleritis
<b><i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i></b>		
	Nem gyakori:	Hypertonia, hypotonia, pitvarfibrilláció, ájuláshoz vagy a keringés összeomlásához
	Ritka:	Bradycardia, szívritmuszavar (hypocalcaemia következtében)
<b><i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i></b>		
	Nem gyakori:	Dyspnoe, köhögés, bronchoconstrictio
	Ritka	Intersticiális tüdőbetegség
<b><i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Hányinger, hányás, csökkent étvágy
	Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
<b><i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i></b>		
	Nem gyakori:	Viszketés, bőrkiütés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), izzadákonyság
	Nagyon ritka:	A külső hallójárat és egyéb anatómiai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosis (biszfoszfónátok csoportjára jellemző mellékhatás)
<b><i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i></b>		
	Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
	Nem gyakori:	Izomgörcsök, az állkapocs osteonecrosis
<b><i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i></b>		

	Gyakori:	Vesekárosodás
	Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
	Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
	Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, gyengélkedés és kimerülés)
	Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, súlygyarapodás, anaphylaxiás reakciók/reakciók, urticaria
	Ritka	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>		
	Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
	Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszint emelkedése, hypocalcaemia
	Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
	Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

#### Kiválasztott mellékhatások leírása:

##### *Beszűkült veseműködés*

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

##### *Az állkapocs osteonecrosis*

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 legtöbbször foghúzáson, vagy más szájsebészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott.

##### *Pitvarfibrilláció*

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

beleértve azt is, amelyben a zoledronsav 4 mg-ot 3–4-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  $\geq 3$  nap, és a reakcióra szokták még az „influenzaszerű” vagy az „adagolás utáni” tünetegyüttes kifejezést használni.

#### *Atípusos femur-törések*

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

#### *Hypocalcaemiával összefüggő mellékhatások*

A hypocalcaemia egy fontos azonosított kockázat a zoledronsav elfogadott indikációiban. Mind a klinikai vizsgálati, mind a forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése alapján elegendő bizonyíték van annak alátámasztására, hogy a zoledronsav-kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között összefüggés van. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – convulsiók, hypoaesthesia és teténia – 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 a veseműködés károsodását (beleértve a veseelégtelenséget is) és a szérum elektrolitszintek (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 hatóanyagcsoportjába tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységének gátlószere.

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

A csontreszorpciót erősen gátló hatása mellett a zoledronsav számos daganatellenes hatással is rendelkezik, amelyek hozzájárulnak a csontmetasztázisok kezelésében elért 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, antiangiogen hatás, fájdalomcsökkentő hatás.
- *In vitro*: Az osteoblast proliferáció gátlása, a tumorsejtekre gyakorolt direkt citosztatikus és pro-apoptotikus hatás, más daganatgátló gyógyszerekkel való szinergista citosztatikus hatás, antiadhéziós/inváziós aktivitás

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

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

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

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

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

p-érték	0,002	NA	NA
---------	-------	----	----

\* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafrakturákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

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

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

\* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafrakturákat.

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



<b>5. táblázat: A hatásosság eredményei (emlőcarcinómában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)</b>						
	SRE (+TIH)		Törések*		A csont irradiációs kezelése	
	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	NE	714	NE	NE
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 nem-csigolyafrakturákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

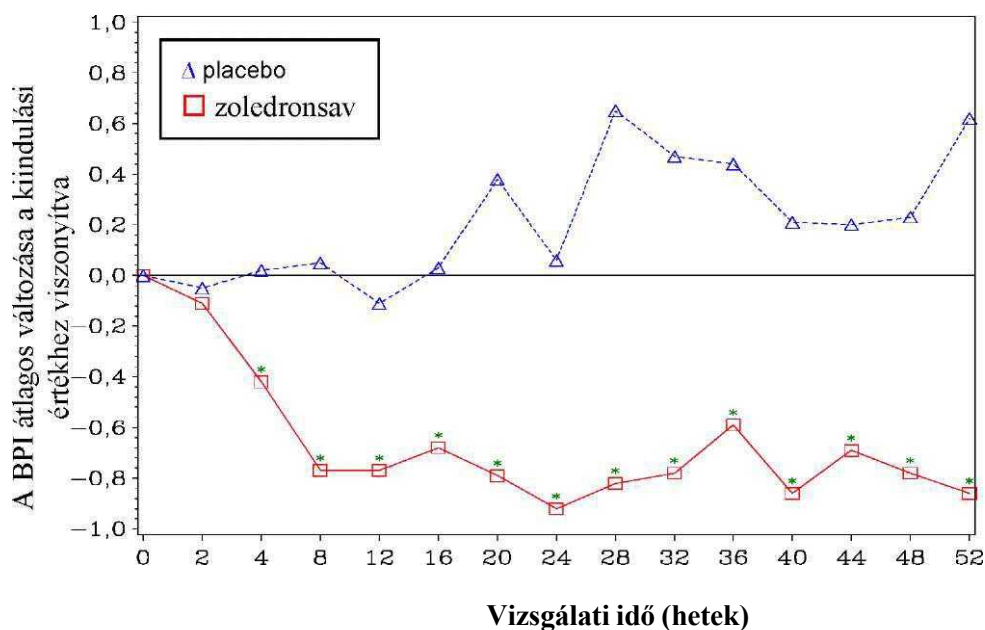
A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőkarcinóma következtében kialakult, bizonyított csontmetasztázisuk volt. A vizsgálatban a 4 mg zoledronsavnak a csontrendszeret érintő eseményekre (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 placebo csoportban mért 49,6%-kal (p=0,003). Az első SRE kialakulásáig eltelt idő mediánértékét a zoledronsav-kezelést kapó csoportban a vizsgálat végéig nem érték el, és az jelentősen hosszabb volt, mint placebo mellett (p=0,007). A zoledronsav egy többszörös esemény elemzés alapján 41%-kal csökkentette az SRE-k kialakulásának kockázatát (kockázat arány=0,59, p=0,019) a placebohoz viszonyítva.

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

csökkenése kísérte.

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



CZOL446EUS122/SWOG vizsgálat

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

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

#### Klinikai vizsgálati eredmények a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében

Tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a zoledronsav csökkenti a szérumszintet és a vizelettel történő kalciumürítést. A Fázis I., dóziskereső vizsgálatban enyhe-középsúlyos TIH-ben szenvedő 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 (pivotál vizsgálat) eredményeinek összevetésével. A korrigált szérumszint gyorsabban normalizálódott a 4. napon 8 mg zoledronsav, ill. a 7. napon 4 mg és 8 mg zoledronsav alkalmazása esetén. Az alábbi válaszarányokat figyelték meg:

<b>6. táblázat: A komplett választadók arányai a kombinált TIH vizsgálatokban</b>			
	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 szérum kalciumszintnek  $\geq 2,9$  mmol/l) 30-40 nap volt a zoledronsavval kezelt csoportban, szemben a 90 mg-os pamidronát csoport 17 napjával (p-érték: 0,001 a 4 mg és 0,007 a 8 mg zoledronsav alkalmazása esetén). A két zoledronsav dózis hatása között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség.

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

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

#### Gyermekek és serdülők

##### *A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő 1-17 éves gyermekek 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 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/kg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,35 mg-os egyszeri maximális dózisban) és a 3-17 éves betegek háromhavonta 0,05 mg/kg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,83 mg-os egyszeri maximális dózisban). Kiterjesztéses vizsgálatot végeztek annak érdekében, hogy megállapítsák az évente egyszer vagy kétszer adagolt zoledronsav hosszú távú felhasználásának biztonságosságát mind általános szempontból, mind a veseműködésre gyakorolt hatás szempontjából. A 12 hónapig tartó kiterjesztéses időszakban olyan gyermekeket kezeltek, akik az alapvizsgálatban már részesültek egy éven keresztül zoledronsav vagy pamidronát kezelésben.

A vizsgálat elsődleges végpontjával a lumbális gerinc csontdenzitásának (bone mineral density, BMD) százalékos eltérése szolgált a kezelés előtti alapértékhez viszonyítva a 12 hónapig tartó kezelést követően. Bár a BMD-re gyakorolt becsült hatások hasonlóak voltak, a vizsgálat felépítése nem volt elég erőteljes annak megállapítására, hogy a zoledronsav hatásossága nem gyengébb. Főként a törés gyakoriságában és a fájdalomban mutatott hatásosságra vonatkozólag nem mutatkozott kellő bizonyíték. Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő, zoledronsavval kezelt betegekben az alsó végtag hosszú csontjainak törését az esetek 24- (combcsont), illetve 14%-ában (sípcsont) jelentették, a pamidronáttal kezeltéknél jelentett 12- és 5%-kal szemben, függetlenül a betegség típusától és az okozati viszonytól, azonban az átlagos csonttörés gyakoriság a zoledronsavval, illetve a pamidronáttal kezelt betegek esetében hasonló volt: 43% (32/74) vs 41% (31/76). A törési kockázat értékelését megnehezíti az a tény, hogy a súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő betegekben már a kórfolyamat következtében is gyakori a törések előfordulása.

Az ebben a populációban tapasztalt mellékhatások típusai hasonlóak voltak azokhoz a reakciókhoz,

melyeket korábban a csontrendszert érintő előrehaladott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő felnőttek esetén már megfigyeltek (lásd 4.8. pont). Az előfordulási gyakoriság szerint csoportosított mellékhatásokat a 7. táblázat szemlélteti. A következő egyezményes besorolás a használatos: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<b>7. táblázat: Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt mellékhatások<sup>1</sup></b>		
<b><i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Fejfájás
<b><i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Tachycardia
<b><i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i></b>		
	Gyakori:	Nasopharyngitis
<b><i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i></b>		
	Nagyon gyakori:	Hányás, hányinger
	Gyakori:	Hasi fájdalom
<b><i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i></b>		
	Gyakori:	Végtagfájdalom, ízületi fájdalom, csont- és izomfájdalom
<b><i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i></b>		
	Nagyon gyakori:	Láz, kimerültség
	Gyakori:	Akut fázis reakció, fájdalom
<b><i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i></b>		
	Nagyon gyakori:	Hypocalcaemia
	Gyakori:	Hypophosphataemia

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

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekek és serdülők 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 a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében és előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az alábbi farmakokinetikai adatokat (melyeket nem találtak dóziszfüggőnek) 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 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 állatkísérletekben 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  $84 \pm 29$  ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Populációs vizsgálatok szerint a 20 ml/perc (súlyos vesekárosodás) vagy 50 ml/perc (mérsékelt fokú vesekárosodás) kreatinin-clearance-ű betegeket a 84 ml/perc kreatinin-clearance értékűekkel összehasonlítva, a megfelelő zoledronsav clearance értékek 37%, ill. 72%-on várhatók. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) vonatkozóan csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésünkre.

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.

### Speciális betegcsoportok

#### Gyermekek és serdülők

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

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

#### Akut toxicitás

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

#### Szubkrónikus és krónikus toxicitás

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

Ismételt adagolás vizsgálatokban, a leggyakoribb eltérés - csaknem valamennyi dózis alkalmazásakor -

a primer spongiosa állomány megnövekedése volt a növekedésben lévő állatok hosszú csöves csontjainak metaphysisében, ami az anyag farmakológiai (antireszorptív) hatásával hozható kapcsolatba.

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

### Reprodukciós toxicitás

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

### Mutagenitás és karcinogenitás

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit

Nátrium-citrát

Nátrium-klorid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

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

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan zsák: 2 év.

Az első felnyitás után: Mikrobiológiai szempontból az oldatot 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 ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az első felnyitás után a gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

100 ml-es, polipropilén infúziós zsák, kupakkal ellátott, lecsavarható csatlakozócsonkkal és poliészter/polipropilén külső borítással.

Kiszerelés

A Zoledronsav Hospira 1 infúziós zsákot tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

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

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

Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni.

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

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

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

EU/1/12/800/003

## **9. AZ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 19.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. augusztus 24.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1 A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Hospira 5 mg/100 ml oldatos infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy infúziós zsákban lévő 100 ml oldat 5 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

Egy milliliter oldat 0,05 mg vízmentes zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A csontok Paget-kórjának kezelése felnőtteknél.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Zoledronsav Hospira alkalmazása előtt a betegeket megfelelően hidrálni kell. Ez különösen fontos időskorú ( $\geq 65$  év) betegek és vízajtó kezelésben részesülők esetében.

A Zoledronsav Hospira alkalmazása mellett megfelelő kalcium és D-vitamin bevitel javasolt.

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

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

#### Speciális populációk

##### *Károsodott veseműködésű betegek*

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

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



### *Károsodott májműködésű betegek*

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

### *Idősek ( $\geq 65$ év)*

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

### *Gyermekek és serdülők*

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

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A Zoledronsav Hospira (100 ml, beadásra kész infúziós oldatban 5 mg) levegőztetős infúziós szereléken keresztül, lassan, állandó sebességgel kerül beadásra. Az infúzió beadásának ideje nem lehet rövidebb 15 percnél. A Zoledronsav Hospira infúzióval kapcsolatos információt illetően lásd a 6.6 pontot.

A Zoledronsav Hospira-val kezelt betegeknek oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető kártyát.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Veseműködés

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

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

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

- a kreatinin-clearance-et a Zoledronsav Hospira minden egyes adagja előtt, az aktuális testtömeg

alapján, a Cockcroft-Gault képlettel ki kell számítani.

- a szérumban a kreatininszint átmeneti emelkedése nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknek alapbetegségként vesekárosodásuk van.
- a veszélyeztetett betegeknél mérlegelni kell a szérumban a kreatininszint folyamatos ellenőrzését.
- a zoledronsavat óvatosan kell alkalmazni, ha olyan, egyéb gyógyszerekkel alkalmazzák egyidejűleg, amelyek hatással lehetnek a veseműködésre (lásd 4.5 pont).
- a betegeket, főként az idős betegeket és azokat, akik vízhajtó-kezelést kapnak, a zoledronsav adása előtt megfelelően hidrálni kell.
- a zoledronsav egyszeri adagja nem lehet több, mint 5 mg, és az infúzió időtartamának legalább 15 percnél kell lennie (lásd 4.2 pont).

### Hypocalcaemia

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

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

A zoledronsav alkalmazása mellett megfelelő kalcium és D-vitamin bevitel javasolt. Ezenkívül, Paget-kóros betegek számára fokozottan ajánlatos adekvát - legalább napi kétszer 500 mg elemi kalciumnak megfelelő - kalciumpótlást biztosítani a zoledronsav alkalmazását követően legalább 10 napig (lásd 4.2 pont). A betegeket tájékoztatni kell a hypocalcaemia tüneteiről, és a megfelelő klinikai ellenőrzésüket biztosítani kell a kockázat időszakában. A zoledronsav infúzió beadása előtt javasolt a Paget-kóros betegek szérumban a kalciumszintjét megmérni.

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

### Állkapocs osteonecrosis (ONJ)

Az osteoporosisra zoledronsavat-t kapó betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról (ONJ) számoltak be a fogalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont)

A kezelés elindítását vagy egy új kezelési ciklus elkezdését el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyszöveti lezárás van a szájüregükben. A kockázati tényezőkkel bíró betegeknél a Zoledronsav Hospira-kezelés előtt fogászati vizsgálat és megfelelő preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat felmérés javasolt.

A következő kockázati tényezőket kell mérlegelni annak megállapítására, hogy mekkora a betegnél az állkapocs osteonecrosis kialakulásának a kockázata:

- A gyógyszer potenciája (magas potenciánál magasabb kockázat), az alkalmazás módja (parenterális alkalmazásnál magasabb kockázat) és a biszfoszfonát kumulatív dózisa
- Daganat, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a nyak és fej sugárterápiája
- Rossz szájhigiénia, periodontális betegség, nem megfelelően rögzített műfogorvos, fogbetegségek a kórtörténetben, invazív fogászati beavatkozások, pl. foghúzások

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzék minden, a zoledronsav-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.

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.

#### A külső hallójárat osteonecrosis

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

#### A femur atípusos törései

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

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

#### Akutfázis-reakciók

Megfigyeltek akutfázis-reakciókat (AFR) vagy az adag beadása utáni tüneteket, például lázat, myalgia, influenzaszerű tüneteket, arthralgiát és fejfájást; ezek többsége a Zoledronsav Hospira beadását követő három napon belül jelentkezett.

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

#### Általános

Rendelkezésre állnak más, onkológiai javallatokban alkalmazott zoledronsav hatóanyagot tartalmazó készítmények. A Zoledronsav Hospira-val kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg ezekkel a termékekkel, vagy bármely más biszfoszfónáttal kezelni, mert ezen hatóanyagok kombinált alkalmazásának hatása ismeretlen.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per 100 ml-es adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz. Alacsony nátriumtartalmú diétán lévő betegeknél megemlíthető, hogy ez a készítmény gyakorlatilag „nátriummentes”.

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

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

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

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

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

#### Fogamzóképes nők

A Zoledronic Hospira fogamzóképes nők számára nem ajánlott.

#### Terhesség

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

#### Szoptatás

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

#### Fogamzóképes nők

A zoledronsav fogamzóképes nők számára nem ajánlott.

#### Termékenység

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

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

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

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

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

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

#### 1. táblázat

<b>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</b>	<i>Nem gyakori</i>	Influenza, nasopharyngitis
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	<i>Nem gyakori</i>	Anaemia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	<i>Nem ismert**</i>	Túlérzékenységi reakciók, köztük bronchospasmus, urticaria és angioedema ritka, valamint anaphylaxiás reakció/shock nagyon ritka esetei
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	<i>Gyakori</i>	Hypocalcaemia*
	<i>Nem gyakori</i>	Étvágycsökkenés
	<i>Ritka</i>	Hypophosphataemia
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	<i>Nem gyakori</i>	Insomnia
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	<i>Gyakori</i> <i>Nem gyakori</i>	Fejfájás, szédülés Lethargia, paraesthesia, somnolencia, tremor, ájulás, ízérvészavar
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>	<i>Gyakori</i> <i>Nem gyakori</i> <i>Ritka</i> <i>Nem ismert**</i>	Ocularis hyperaemia Conjunctivitis, szemfájdalom Uveitis, episcleritis, iritis Scleritis és parophthalmia
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	<i>Nem gyakori</i>	Vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	<i>Gyakori</i>	Pitvarfibrilláció
	<i>Nem gyakori</i>	Palpitatio
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	<i>Nem gyakori</i> <i>Nem ismert**</i>	Hypertonia, kipirulás Hypotensio (bizonyos betegek mögöttes kockázati tényezőkkel rendelkeztek)
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	<i>Nem gyakori</i>	Köhögés, dyspnoe

<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	<i>Gyakori</i> <i>Nem gyakori</i>	Nausea, hányás, diarrhoea Dyspepsia, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, gastrooesophagealis reflux betegség, székrekedés, szájszárazság, oesophagitis, fogfájás, gastritis <sup>#</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	<i>Nem gyakori</i>	Bőrkiütés, hyperhydrosis, pruritus, erythema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	<i>Gyakori</i> <i>Nem gyakori</i>  <i>Ritka</i>  <i>Nagyon ritka</i>  <i>Nem ismert**</i>	Myalgia, arthralgia, csontfájdalom, hátfájás, végtagfájdalom Nyakfájás, a mozgásszervek merevsége, ízületi duzzanat, izomspazmus, mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, ízületi merevség, arthritis, izomgyengeség Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések <sup>†</sup> (biszfoszfonát csoport- mellékhatás) A külső hallójárat osteonecrosis (a bifoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) Az állkapocs osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.8 pont, A gyógyszercsoportra jellemző hatások)
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	<i>Nem gyakori</i>  <i>Nem ismert**</i>	A vér kreatininszint emelkedése, pollakisuria, proteinuria  Vesekárosodás. Ritka esetben számoltak be dialysist igénylő vagy halálos kimenetelű veseelégtelenségről olyan betegeknél, akiknek korábban veseműködési zavaruk vagy egyéb kockázati tényezőjük volt, például előrehaladott életkor, nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazása vagy egyidejű diuretikus kezelés, vagy az infúzió adását követő időszakban kialakuló dehydratio (lásd 4.4 és 4.8 pont, A gyógyszercsoportra jellemző hatások)
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén</b>	<i>Nagyon gyakori</i>  <i>Gyakori</i>  <i>Nem gyakori</i>  <i>Nem ismert**</i>	Láz  Influenza-szerű betegség, hidegrázás, fáradtság, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet, reakció az infúzió beadása helyén Perifériás oedema, szomjúság, akutfázis- reakció, nem szív eredetű mellkasi fájdalom Akutfázis -reakciók (a beadást követő tünetek, például pyrexia, hányás és hasmenés) következtében kialakuló dehydratio

<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	<i>Gyakori</i>	C-reaktív proteinszint emelkedése
	<i>Nem gyakori</i>	Csökkent kalciumszint a vérben

#Egyidejűleg glükokortikoidokat szedő betegeknél észlelték.

\*Csak Paget-kórban gyakori.

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

†A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A gyógyszercsoportra jellemző hatások:

#### *Pitvar fibrilláció*

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

#### *A gyógyszercsoportra jellemző hatások*

##### *Vesekárosodás*

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

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

##### *Hypocalcaemia*

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

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

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

A postmenopausalis osteoporosis vizsgálatban, a csípőtáji törések utáni klinikai törések prevenció

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

#### *Lokális reakciók*

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

#### *Az állkapocs osteonecrosis*

Elsősorban a csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük zoledronsavval kezelt daganatos betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be (lásd 4.4 pont). Egy, 7736 betegen végzett, nagy klinikai vizsgálatban egy zoledronsavval és egy placebóval kezelt betegnél számoltak be az állkapocs osteonecrosisáról. A zoledronsavval összefüggésben állkapocs osteonecrosis eseteiről a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak.

#### *Akutfázis-reakciók*

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

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

## **4.9 Túlادagolás**

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

#### Hatásmechanizmus

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

#### Farmakodinámiás hatások



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

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

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

#### Klinikai hatásosság a csontok Paget-kórjának kezelésében

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

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

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

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

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

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

#### Gyermekek és serdülők

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot végeztek 5–17 év közötti, glükokortikoid-kezelés alatt álló gyermekek és serdülők részvételével, akiknek csont ásványianyag-sűrűsége csökkent (lumbális gerinc BMD Z-score  $-0,5$  vagy annál alacsonyabb) és akiknél enyhe behatásra/csonttörékenység miatt törés fordult elő. A vizsgálatba véletlen besorolással bevont betegek (beválasztás szerinti [ITT]) populáció) a reumás állapotok több altípusában, gyulladásos bélbetegségben vagy Duchenne-féle izomdisztrófiában szenvedő betegek köréből kerültek ki. A

vizsgálatot eredetileg 92 beteg bevonásával tervezték, azonban csak 34 beteget vontak be és randomizáltak egy éven át tartó kezelésre, ami évente kétszer 0,05 mg/ttkg (max. 5 mg) intravénás zoledronsav-infúzió vagy placebo volt. Emellett minden betegnek D-vitamin- és kalcium-terápiában is kellett részesülnie.

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

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

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

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

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

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a zoledronsav tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a a csont Paget-kórjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

### Eloszlás

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

### Elimináció

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

A zoledronsav nem metabolizálódik, változatlanul ürül ki a vesén keresztül. Az első 24 órában a bevitt adag  $39 \pm 16\%$ -a ürül ki a vizelettel, míg a többi elsősorban a csontszövethez kötődik. Ez, a csontba történő felvétel minden biszfoszfónát esetén általános, és feltehetőleg a pirofoszfáttal való szerkezeti

analógia következménye. Más biszfoszfonátokhoz hasonlóan a zoledronsav csontokban töltött retenciós ideje nagyon hosszú. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel, és kerül ismételt a szisztémás keringésbe, és a vesén keresztül ürül ki. A teljes test-clearance  $5,04 \pm 2,5$  l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtömegtől. A zoledronsav plazma-clearance inter- és intraindividuális változása 36%, illetve 34%. Az infúziós idő 5-ről 15 percre történő növelése a zoledronsav koncentráció 30%-os csökkenését okozta az infúzió végére, de a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékre nem volt hatása.

#### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggések

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

#### Különleges betegcsoportok (lásd 4.2 pont)

##### *Vesekárosodás*

A zoledronsav vese clearance-e korrelációt mutatott a kreatinin-clearance-szel, a vese clearance a kreatinin-clearance értékének  $75 \pm 33\%$ -a. 64 betegben vizsgálva, ez átlagosan  $84 \pm 29$  ml/percnek (szélső értékek: 22-143 ml/perc) felelt meg. Az AUC (0.24 óra) megfigyelt csekély, körülbelül 30-40%-os növekedése enyhe-, közepes fokú vesekárosodás esetén normális veseműködésű betegekhez képest, valamint a gyógyszer akkumulációjának hiánya többszöri adagolás mellett, tekintet nélkül a vesefunkcióra, egyaránt arra utal, hogy enyhe (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) és közepes fokú vesekárosodás esetén, egészen 35 ml/perces kreatinin-clearance-ig nincs szükség a zoledronsav adagjának módosítására. A zoledronsav alkalmazása súlyosan károsodott veseműködésű betegek esetén (kreatinin-clearance  $< 35$  ml/perc) ellenjavallt, mivel a veseelégtelenség kockázata ebben a populációban fokozott.

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

#### Akut toxicitás

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

#### Szubkrónikus és krónikus toxicitás

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

A maximálisan javasolt humán terápiás adagot elégséges mértékben meghaladó kumulatív expozíciókkal végzett hosszabbtávú ismételt adagolás toxikus hatásokat idézett elő egyéb szervekben, beleértve a gyomor-bélrendszert, a májat, valamint az intravénás beadás helyét. Ezek klinikai relevanciája nem ismert. Ismételt adagolási vizsgálatok során a leggyakrabban észlelt jelenség -

csaknem minden adag mellett - a primer spongiosa állomány megszaporodása volt a növekedésben lévő állatok hosszú csöves csontjainak metaphysisében, ami a vegyület farmakológiai (antireszorptív) hatását tükrözi.

### Reprodukciós toxicitás

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

### Mutagenitás és karcinogenitás

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit

Nátrium-citrát

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

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

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan zsák: 2 év

Felnyitás után: 2-8°C-on 24 óra

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

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

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

100 ml-es, polipropilén infúziós zsák, kupakkal ellátott, lecsavarható csatlakozócsonkkal és poliészter/polipropilén külső borítással.

Kiszerelés

A Zoledronsav Hospira egy infúziós zsákot tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

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

Csak egyszeri felhasználásra.

Csak víztiszta, részecskétől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni.

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

Bármilyen fel nem használt gyógyszerkészítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

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

EU/1/12/800/004

## **9. AZ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. augusztus 24.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÉRT FELELŐS  
GYÁRTÓ**
- 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 VÉGFELSZABADÍTÁSÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgium

## **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

### 1 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT EGYSÉGCSONAG

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Hospira 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
zoledronsav

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 4 mg zoledronsavat tartalmaz.(monohidrát formájában)

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

4 mg/5 ml  
1 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Kizárólag intravénás alkalmazásra.  
Használat előtt felhígítandó.  
Csak egyszeri használatra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:  
Hígítás után: 24 óra 2°C – 8°C-on.

#### 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

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

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

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

Zoledronsav Hospira 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
Intravénás alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Használat előtt hígítandó.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### 1 INFÚZIÓS ZSÁKOT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT EGYSÉGCSOMAG

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzió  
zoledronsav

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Infúziós zsákonként 4 mg zoledronsavat tartalmaz.(monohidrát formájában)

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz és nátrium-klorid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

4 mg/100 ml

1 intravénás infúziós zsák

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

Csak egyszeri használatra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

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

EU/1/12/800/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INFÚZIÓS ZSÁK CÍMKE**

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

Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzió  
zoledronsav  
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Pfizer Europe MA EEIG

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### 1 INFÚZIÓS ZSÁKOT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT EGYSÉGCSOMAG

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Hospira 5 mg/100 ml oldatos infúzió  
zoledronsav

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 ml-es infúziós zsákonként 5 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió  
1 intravénás infúziós zsák

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:  
Felbontás után: 24 óra 2°C – 8°C-on.

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK



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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

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

EU/1/12/800/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INFÚZIÓS ZSÁK CÍMKE**

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

Zoledronsav Hospira 5 mg/100 ml oldatos infúzió  
zoledronsav  
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Zoledronsav Hospira 4 mg/5ml koncentrátum oldatos infúzióhoz zoledronsav

**Mielőtt ezt a gyógyszert kapná, 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 bármely 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 Hospira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zoledronsav Hospira beadása előtt
3. Hogyan adják be a Zoledronsav Hospira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoledronsav Hospira-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Zoledronsav Hospira-ban lévő hatóanyag a zoledronsav, ami a biszfosfonátoknak 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** csontáttétet (a rákos daganat áttérése 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 által kiváltott hiperkalcémia (TIH) néven ismert.

#### **2. Tudnivalók a Zoledronsav Hospira beadása előtt**

Gondosan kövesse a kezelőorvosától kapott valamennyi utasítást.

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

#### **Nem kaphat Zoledronsav Hospira-t:**

- szoptatás ideje alatt.
- ha allergiás a zoledronsavra, egyéb biszfosfonátra (ebbe a hatóanyagcsoportba tartozik a zoledronsav is) vagy a Zoledronsav Hospira (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Mielőtt a Zoledronsav Hospira-t beadják, tájékoztassa kezelőorvosát, 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 Hospira-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.
- ha **fogászati kezelés** alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozáson esik át, szóljon fogorvosának, hogy Zoledronsav Hospira-kezelést kap, valamint tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről.

Amíg Zoledronsav Hospira-val kezelik, megfelelő szájjapolásról 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 -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 Hospira-kezelés megkezdése előtt rendezni kell. Megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlásban fog részesülni.

### **65 éves és idősebb betegek**

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

### **Gyermekek és serdülők**

A Zoledronsav Hospira alkalmazása 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Hospira**

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:

- 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.
- bármilyen egyéb, zoledronsavat tartalmazó gyógyszer vagy bármilyen más biszfoszfonát, amelyet osteoporózis vagy más nem daganatos eredetű csontbetegség kezelésére használnak, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zoledronsav Hospira-val történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatása nem ismert.
- Anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek Zoledronsav Hospira-val történő együttes adásakor az állkapocs oszteonekrózisának (ONJ) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

### **Terhesség és szoptatás**

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

A Zoledronsav Hospira 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 azonban a Zoledronsav Hospira alkalmazása mellett álmoság és fáradtság lépett fel. Ezért gépjárművezetéskor, gépek kezelésekor vagy teljes figyelmet igénylő tevékenységek végzése során óvatosnak kell lennie.

### **A Zoledronsav Hospira nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag “nátriummentes”.

## **3. Hogyan adják be a Zoledronsav Hospira-t?**

- A Zoledronsav Hospira-t csak a biszfoszfonátok intravénás, azaz egy gyűjtőéren keresztül történő beadására (ezt „iv.” adagolásnak is nevezik) 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 Hospira-t fognak beadni Önnek?**

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

### **Milyen gyakran adják be a Zoledronsav Hospira-t?**

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

### **Hogyan adják be a Zoledronsav Hospira-t?**

- A Zoledronsav Hospira-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 Hospira-t kapott**

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

### **Gyakori: (10 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 szájüregben belül, vagy az állkapcsban, 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 Hospira-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 állkapcsban kívül már csontokban, főként a csípőben és a combcsontban is előfordulhat csontelhalás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Zoledronsav Hospira-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-izületi 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 vörösvértestszám (vérszegénység).

**Nem gyakori: (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- Túlérzékenységi reakciók.
- Alacsony vérnyomás.
- Mellkasi fájdalom.
- Az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkiütés, bőrvizsketés.
- Magas vérnyomás, nehézlégzés, szédülés, szorongás, alvászavarok, ízérzés zavarok, remegés, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsidbadása, 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, a szem könnyezése, 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 (szöveti gyulladás a tüdő léghólyagocskák körül)
- 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Zoledronsav Hospira-t tárolni?**

Kezelőorvosa, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogy kell a Zoledronsav Hospira-t szakszerűen tárolni (lásd 6. pont).

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

**Mit tartalmaz a Zoledronsav Hospira?**

- A Zoledronsav Hospira hatóanyaga a zoledronsav. 4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként (monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

**Milyen a Zoledronsav Hospira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Zoledronsav Hospira injekciós üvegben kisserelt, folyékony koncentrátum (erre utal a „koncentrátum oldatos infúzióhoz” vagy „steril koncentrátum” kifejezés). Egy injekciós üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz.

Minden dobozban egy injekciós üveg található.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium



**Gyártó**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgium

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

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

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

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK(Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

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

---

## **EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓ**

### **Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Hospira-t?**

A 4 mg zoledronsavat tartalmazó infúziós oldat elkészítéséhez a Zoledronsav Hospira koncentrátumot (5,0 ml) 100 ml kalciummentes vagy más, két vegyértékű kationtól mentes infúziós oldattal kell tovább hígítani. Amennyiben a Zoledronsav Hospira kisebb adagjára 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 oldatos injekcióval vagy 5%-os (m/v) glükóz oldatnak kell lennie.

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

Csökkentett Zoledronsav Hospira 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 feloldott oldatos infúziót 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 ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni.
  
- A zoledronsavat tartalmazó oldatot egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként, külön infúziós

szereléken át adják be. A betegek hidráltási állapotát a zoledronsav alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidráltásuk.

- Az infúzióhoz használatos különféle PVC, polietilén és polipropilén vezetékkel végzett vizsgálatok a zoledronsavval nem mutattak inkompatibilitást.
- Mivel a Zoledronsav Hospira más intravénásan alkalmazott anyagokkal való kompatibilitására nincs adat, a Zoledronsav Hospira-t tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

#### **Hogyan kell tárolni a Zoledronsav Hospira-t?**

- A Zoledronsav Hospira gyermekektől elzárva tartandó!
- Ne alkalmazza a Zoledronsav Hospira-t a dobozon feltüntetett lejárati időn túl.
- A bontatlan injekciós üveg nem igényel különleges tárolást.
- A mikrobiális kontamináció elkerülése érdekében a felhígított Zoledronsav Hospira infúziós oldatot azonnal fel kell használni.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

zoledronsav

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

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

#### A betegtájékoztató tartalma:

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

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

A Zoledronsav Hospira-ban lévő hatóanyag a zoledronsav, ami a biszfosfonátoknak 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 áttérése 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 által kiváltott hiperkalcémia (TIH) néven ismert.

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

Gondosan kövesse a kezelőorvosától kapott valamennyi utasítást.

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

#### Nem kaphat Zoledronsav Hospira-t:

- szoptatás ideje alatt.
- ha allergiás a zoledronsavra, egyéb biszfosfonátra (ebbe a hatóanyagcsoportba tartozik a zoledronsav is) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt a Zoledronsav Hospira-t beadják, tájékoztassa kezelőorvosát, 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 Hospira-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.
- ha **fogászati kezelés** alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozáson esik át, szóljon fogorvosának, hogy Zoledronsav Hospira-kezelést kap, valamint tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről.

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

### **65 éves és idősebb betegek**

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

### **Gyermekek és serdülők**

A Zoledronsav Hospira infúzió alkalmazása 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél nem javasolt.

### **Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Hospira**

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:

- aminoglikozid (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer), kalcitonin (a menopauzát követő csonttrikulás 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.
- bármilyen egyéb, zoledronsavat tartalmazó gyógyszer vagy bármilyen más biszfoszfonát, amelyet osteoporozis vagy más nem daganatos eredetű csontbetegség kezelésére használnak, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zoledronsav Hospira-val történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatása nem ismert.
- Anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek Zoledronsav Hospira-val történő együttes adásakor az állkapocs oszteonekrózisának (ONJ) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

### **Terhesség és szoptatás**

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

A Zoledronsav Hospira 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 azonban a Zoledronsav Hospira alkalmazása mellett álmoság és fáradtság lépett fel. Ezért gépjárművezetéskor, gépek kezelésekor vagy teljes figyelmet igénylő tevékenységek végzése során óvatosnak kell lennie.

### **A Zoledronsav Hospira nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 360 mg nátriumot (konyhasó fő összetevője) tartalmaz adagolási egységenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 18%-ának felnőtteknél.

## **3. Hogyan adják be a Zoledronsav Hospira-t?**

- A Zoledronsav Hospira-t 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, a gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek valamennyi egyéb utasítását.

### **Mennyi Zoledronsav Hospira-t fognak beadni Önnek?**

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

### **Milyen gyakran adják be a Zoledronsav Hospira-t?**

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

### **Hogyan adják be a Zoledronsav Hospira-t?**

- A Zoledronsav Hospira-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 Hospira-t kapott**

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

### **Gyakori: (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- A veseműködés súlyos károsodása (amit rendszerint kezelőorvosa bizonyos speciális érvizsgálatokkal 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 szájüregben 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 Hospira-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 Hospira-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.
- Kötőhártya-gyulladás.
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység).

**Nem gyakori: (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):**

- Túlérzékenységi reakciók.
- Alacsony vérnyomás.
- Mellkasi fájdalom.
- Az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkiütés, bőrviszketés.
- 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, a szem könnyezése, 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( szöveti gyulladás a tüdő léghólyagocskák körül)
- 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 Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Zoledronsav Hospira-t tárolni?**

Kezelőorvosa, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogy kell a Zoledronsav Hospira-t szakszerűen tárolni (lásd 6. pont).

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

**Mit tartalmaz a Zoledronsav Hospira?**

- A Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzió hatóanyaga a zoledronsav. Az infúziós zsákban lévő 100 ml oldat 4 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában). Egy ml oldat 0,04 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők mannit, nátrium-citrát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. (lásd 2. pont, "A Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzió nátriumot tartalmaz).

**Milyen a Zoledronsav Hospira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Zoledronsav Hospira tiszta és színtelen oldat. 100 ml-es, műanyag infúziós zsákban kerül forgalomba, felhasználásra kész infúziós oldatként. Egy kiszerezési egység egy infúziós zsákot tartalmaz, amelyben 4 mg zoledronsav található.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium



**Gyártó**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgium

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

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

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

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Sími: +354 540 8000

Tel: +421-2-3355 5500

**IT**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**FI**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Τηλ: 24656165

**SE**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited

Tel: + 44 (0) 1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

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

---

## EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓ

### Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Hospira-t?

- A Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzió 4 mg zoledronsavat tartalmaz 100 ml infúziós oldatban, egészséges veseműködésű betegeknél történő közvetlen felhasználásra.
- Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot ki kell dobni! Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni. Az infúzió elkészítése során aseptikus módszereket kell követni.
- Mikrobiológiai szempontból a feloldott oldatos infúziót 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 ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.
- A zoledronsavat tartalmazó oldat semmilyen más gyógyszerrel nem keverhető össze, illetve nem adható be együtt intravénásan. A zoledronsavat tartalmazó oldatot egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként, külön infúziós szereléken át adják be. A betegek hidrátsági állapotát a zoledronsav alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidrátságuk.
- Egészséges veseműködésű betegeknél a Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzió azonnal, további előkészítés nélkül felhasználható. Enyhén - közepesen beszűkült veseműködésű betegeknél csökkentett dózisokat kell készíteni az alábbi utasítás szerint.

Azon betegek csökkentett dózisainak elkészítéséhez, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance  $\leq$  60 ml/perc, lásd az alábbi, 1. táblázatot. Szívja ki az infúziós zsákból a Zoledronsav Hospira oldat megadott mennyiségét az adagolás előtt.

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

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Szívja ki az alábbi mennyiséget a Zoledronsav Hospira 4 mg/100 ml oldatos infúzióból (ml)	Korrigált dózis (mg zoledronsav) *
50-60	12.0	3.5
40-49	18.0	3.3
30-39	25.0	3.0

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

- Az infúzióhoz használatos különféle PVC, polietilén és polipropilén vezetékkel végzett vizsgálatok a zoledronsavval nem mutattak inkompatibilitást.
- Mivel a Zoledronsav Hospira más intravénásan alkalmazott anyagokkal való kompatibilitására nincs adat, a Zoledronsav Hospira-t tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

### Hogyan kell tárolni a Zoledronsav Hospira-t?

- A Zoledronsav Hospira gyermekektől elzárva tartandó!
- Ne alkalmazza a Zoledronsav Hospira-t a dobozon feltüntetett lejáratási időn túl.

- Az infúziós zsák nem igényel különleges tárolást.
- A mikrobiológiai szennyeződés elkerülése érdekében a palack felnyitása után a készítményt azonnal fel kell használni.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Zoledronsav Hospira 5 mg/100 ml oldatos infúzió

zoledronsav

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

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

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

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

A Zoledronsav Hospira zoledronsav hatóanyagot tartalmaz. A biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és a csontok Paget-kórjának kezelésére használják felnőtteknél.

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

#### **2. Tudnivalók a Zoledronsav Hospira beadása előtt**

Mielőtt Zoledronsav Hospira-t kapna, gondosan kövesse a kezelőorvosától, gyógyszerésztől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől kapott valamennyi utasítást.

##### **Tilos Zoledronsav Hospira-t kapnia**

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

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Zoledronsav Hospira alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha zoledronsavat tartalmazó gyógyszerrel kezelik, amely szintén a Zoledronic Acid Hospira hatóanyaga (a zoledronsavat egyes rákbetegségben szenvedő felnőtt betegeknek alkalmazzák a csontkomplikációk megelőzésére vagy a kalcium mennyiségének csökkentésére).ha veseproblémája van, vagy volt már korábban.
- ha nem tud naponta kalciumpótlókat szedni.

- ha néhány vagy minden mellékpajzsmirigyét sebészi úton eltávolították.
- ha bélszakaszt eltávolították a bélrendszeréből.

A zoledronsavat csonttritkulás kezelésére kapó betegekinél a forgalomba hozatalt követően egy mellékhatásról, az állkapocs oszteonekrózisáról (az állkapoccsont károsodásáról) számoltak be. Az állkapocs oszteonekrózisa a kezelés leállítása után is előfordulhat.

Fontos, hogy megpróbálják megelőzni az állkapocs oszteonekrózisának kialakulását, mivel ez egy fájdalmas állapot, ami nehezen kezelhető. Annak érdekében, hogy csökkenthető legyen az állkapocs oszteonekrózis kialakulásának kockázata, néhány elővigyázatossági intézkedést kell tennie.

Mielőtt Zoledronsav Hospira kezelést kap, mondja el kezelőotvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha

- bármilyen száj- vagy fogbetegsége van, pl. nem egészségesek a fogai, fogínybetegségben szenved, vagy foghúzást terveznek Önnél;
- nem ellenőriztetni rendszeresen a fogait vagy már régóta nem volt fogászati ellenőrzésen;
- Ön dohányos (mivel ez megnövelheti a fogászati problémák kockázatát);
- Önt a közelmúltban biszfoszfonáttal kezelték (amely a csontbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszer);
- Ön kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (pl prednizolon vagy dexametazon)
- Önnek daganatos betegsége van.

Kezelőorvosa megkérheti Önt, hogy vegyen részt fogászati vizsgálaton, mielőtt elkezdik Önnél a Zoledronsav Hospira kezelést.

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

Ha műfoga van, győződjön meg arról, hogy tökéletesen helyezkedik el a szájában. Amennyiben fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozást (pl. foghúzást) terveznek Önnél, erről tájékoztassa kezelőorvosát, illetve mondja el fogorvosának, hogy Zoledronsav Hospira-val kezelik. Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek egy, az állkapocs oszteonekrózisának nevezett állapot tünetei lehetnek.

#### **Ellenőrző vizsgálat:**

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

#### **Gyermekek és serdülők**

A Zoledronsav Hospira 18 éves kor alatt senkinek sem javasolt.

#### **Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Hospira**

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

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

#### **Terhesség és szoptatás**

Tilos Zoledronsav Hospirat kapnia, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

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

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

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

### **A Zoledronsav Hospira nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23mg) tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag “nátrium mentes”.

## **3. Hogyan adják be a Zoledronsav Hospira-t?**

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

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

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

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

### **A Zoledronsav Hospira egyidejű bevétele étellel és itallal**

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

### **Ha kihagyta a Zoledronsav Hospira egy adagját**

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

### **Mielőtt abbahagyja a Zoledronsav Hospira-kezelést**

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

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

Az első infúzióval járó mellékhatások nagyon gyakoriak (a betegek több mint 30%-ánál jelentkeznek), de a későbbi infúziók után kevésbé gyakoriak. A mellékhatások többsége, mint a láz és a hidegrázás, az izom- és az ízületi fájdalom, valamint a fejfájás a Zoledronsav Hospira adagja utáni első 3 napban jelentkezik. A tünetek rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, és három napon belül elmúlnak.

Kezelőorvosa enyhe fájdalomcsillapítót, például ibuprofent vagy paracetamolt javasolhat, ami csökkenti ezen mellékhatások kialakulásának gyakoriságát. Annak esélye, hogy ezek a mellékhatások kialakuljanak Önnél, a Zoledronsav Hospira következő adagjainál csökken.

### **Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**

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

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

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

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

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

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

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

A szájüregben, és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregben belül, vagy az állkapocsban, váladékozás, zsibbadás vagy elnehezülés érzés az állkapocsban vagy egy fog meglazulása, amelyek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha ilyen tüneteket észlel a Zoledronsav Hospira kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követően.

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

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához

### **A Zoledronsav Hospirának egyéb mellékhatásai is lehetnek:**

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

##### **Láz**

#### **Gyakori mellékhatások: (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

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

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

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

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



### **Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

Ritkán a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csonttritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, ha fájdalmat, gyengeséget, kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájékon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet. Alacsony foszfát-szint a vérben.

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

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

### **Mellékhatások bejelentése**

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

## **5. Hogyan kell a Zoledronsav Hospira-t tárolni?**

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zoledronsav Hospira-t megfelelően tárolni.

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

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

### **Mit tartalmaz a Zoledronsav Hospira 5 mg/100 ml oldatos infúzió?**

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

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

A Zoledronsav Hospira tiszta, színtelen oldat. 100 ml-es műanyag zsákban, felhasználásra kész oldatos infúzióként kerül forgalomba. Kiszerelésenként egy infúziós zsákot tartalmaz.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

### **Gyártó**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10

1930 Zaventem  
Belgium

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

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

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

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**

**FI**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

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

---

## EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓ

### **Hogyan kell előkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Hospira-t?**

- A Zoledronsav Hospira közvetlenül felhasználható.

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

### **Hogyan kell tárolni a Zoledronsav Hospira-t?**

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