

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió palackban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) palackonként.

0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) milliliter oldatonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Osteoporosis kezelése

- olyan postmenopausában lévő nőknél
- olyan felnőtt férfiagnál

akiknél fokozott a csonttörések kockázata. Ebbe beletartoznak a közelmúltban kistraumas csípőtáji törést szenvedett betegek is.

Hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel összefüggő osteoporosis kezelése

- olyan postmenopausában lévő nőknél
- olyan felnőtt férfiagnál

akiknél fokozott a csonttörések kockázata.

A csontok Paget-kórjának kezelése felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A zoledronsav alkalmazása előtt a betegeket megfelelően kell hidratálni. Ez különösen fontos idős korban és a vízhajtó kezelésben részesülő betegek esetében.

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

Osteoporosis

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

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

A közelmúltban kistraumas csípőtáji törést szenvedett betegeknek a zoledronsav infúziót legalább két héttel a csípőtáji törés műtétét követően javasolt beadni (lásd 5.1 pont). A közelmúltban kistraumas csípőtáji törést szenvedett betegeknek az első zoledronsav infúzió előtt egy telítő, 50 000 – 125 000 NE D-vitamin dózis szájon át történő vagy intramuscularis adása javasolt.

Paget-kór

A Paget-kór kezelésére a zoledronsav kizárólag a csontok Paget-kórjának kezelésében jártas orvosok által írható fel. Az ajánlott adag egyetlen 5 mg intravénás zoledronsav infúzió. 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 4.4 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-os zoledronsav 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 ≥ 35 ml/perc.

Károsodott májműködésű betegek

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Idősek (≥ 65 éves)

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

Gyermekek

A zoledronsav biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Veseműködés

A zoledronsav 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 nephrotoxikus 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-t a zoledronsav minden egyes adagja előtt, az aktuális testtömeg alapján, a Cockcroft-Gault képlettel ki kell számítani.
- a szérum kreatininszint átmeneti emelkedése nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknek alapbetegségként vesekárosodásuk van.
- a veszélyeztetett betegeknél mérlegelni kell a szérum kreatininszint folyamatos ellenőrzését.
- 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 hidratálni 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 ásványianyag-csere egyéb zavarait szintén hatékonyan kell kezelni (pl. csökkent mellékpajzsmirigy-rezervkapacitás, intestinalis kalcium malabszorpció). A kezelőorvosoknak ezen betegek klinikai ellenőrzését mérlegelniük kell.

A csontok Paget-kórjára jellemző a csontok fokozott átépülése (turnovere). A zoledronsav csontok turnoverjére gyakorolt hatásának gyors fellépése miatt átmeneti – néha tünetekkel járó – hypocalcaemia alakulhat ki, amely rendszerint 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 szérum kalciumszintjét megmérni.

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

Állkapocs osteonecrosis

Az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be zoledronsavval kezelt betegek esetén. Sokan közülük kemoterápiát és kortikoszteroidot is kaptak. A jelentett esetek többsége fogászati beavatkozáshoz, pl. foghúzáshoz társult. Egyidejű kockázati tényezők (pl. daganat, kemoterápia, angiogenesis-gátló gyógyszerek, kortikoszteroidok, rossz szájhigiénia) fennállása esetén ezeknél a betegeknél a biszfoszfónát-kezelés előtt mérlegelni kell a fogászati vizsgálat és a megfelelő megelőző fogászati beavatkozás szükségességét. A kezelés alatt ezeknél a betegeknél lehetőség szerint kerülni kell az invazív fogászati beavatkozásokat. Azoknál a betegeknél, akiknél a biszfoszfónát-kezelés alatt az állkapocs osteonecrosis alakul ki, a szájsebészeti beavatkozás ronthatja az állapotot. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy amennyiben fogászati beavatkozásra van szükség, a biszfoszfónát-kezelés megszakítása csökkenti-e az állkapocs osteonecrosis kockázatát. A kezelési terv meghatározása

minden egyes beteg esetén a kezelőorvos által elvégzett egyéni kockázat/haszon értékelésen kell alapuljon.

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.

Általános

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

A Zoledronsav Teva Generics alkalmazását követő első három napon belül kialakuló tünetek incidenciája a Zoledronsav Teva Generics alkalmazását követően röviddel adott paracetamollal vagy ibuprofennel csökkenthető.

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

A zoledronsav a vesén keresztül kiválasztódva ürül ki. Óvatosságra van szükség, ha olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák a zoledronsavat, amelyek jelentősen befolyásolhatják a veseműködést (például aminoglikozidok vagy dehidratiót 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

Terhesség

A zoledronsav terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Terhes nőkön 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 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 eleve kizárják a zoledronsav humán fertilitásra gyakorolt pontos hatásának meghatározását.

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

A Zoledronsav Teva Generics nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A mellékhatások, például a szédülés befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mindazonáltal a zoledronsavval ilyen hatásával kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek.

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: láz (17,1%), myalgia (7,8%), influenza-szerű tünetek (6,7%), arthralgia (4,8%) és fejfájás (5,1%). Ezeknek a tüneteknek az előfordulási gyakorisága a zoledronsav következő, évente történő alkalmazásai esetén jelentősen csökkent. Ezeknek a tüneteknek a többsége a zoledronsav alkalmazását követő első három napon jelentkezett. Ezeknek a tüneteknek a többsége enyhe-, közepes fokú volt, és az esemény megjelenésétől számított három napon belül megszűnt. Az adagolást követően mellékhatásokat észlelő betegek százalékaránya egy kisebb vizsgálatban alacsonyabb volt (az első infúzió után 19,5%, a második infúzió után 10,4%, a harmadik infúzió után 10,7%), amikor az adagolást követő mellékhatásokkal szemben profilaxist alkalmaztak.

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 mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nem gyakori	Influenza, nasopharyngitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert**	Túlérzékenységi reakciók, köztük bronchoconstrictio, urticaria és angiooedema ritka, valamint anaphylaxiás reakció/shock nagyon ritka esetei
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Hypocalcaemia* Étvágytalanság, étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Fejfájás, szédülés Lethargia, paraesthesia, somnolencia, tremor, ájulás, ízérzészavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori Nem gyakori Ritka Nem ismert**	Ocularis hyperaemia Conjunctivitis, szemfájdalom Uveitis, episcleritis, iritis Scleritisről és az orbita gyulladásáról számoltak be
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori Nem gyakori	Pitvarfibrilláció Palpitatio
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori Nem ismert**	Hypertonia, kipirulás Hypotensio (bizonyos betegek mögöttes kockázati tényezőkkel rendelkeztek)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Köhögés, dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Nausea, hányás, diarrhoea Dyspepsia, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, gastrooesophagealis reflux betegség, székrekedés, szájszárazság, oesophagitis, fogfájás, gastritis [#]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Bőrkiütés, hyperhidrosis, pruritus, erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori Nem gyakori Ritka Nem ismert**	Myalgia, arthralgia, csontfájdalom, hátfájás, végtagfájdalom Nyakfájás, a mozgásszervek merevsége, ízületi duzzanat, izomspazmus, vállfájás, mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, ízületi merevség, arthritis, izomgyengeség Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések† (biszfoszfónát csoport-mellékhatás) Az állkapocs osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.8 pont, A gyógyszer-csoportra jellemző hatások)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	A vér kreatininszint emelkedése, pollakisuria, proteinuria

	<i>Nem ismert**</i>	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)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Nagyon gyakori</i>	Láz
	<i>Gyakori</i>	Influenza-szerű tünetek, hidegrázás, fáradtság, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet, reakció az infúzió beadása helyén
	<i>Nem gyakori</i>	Perifériás oedema, szomjúság, akut fázis reakció, nem szív eredetű mellkasi fájdalom
	<i>Nem ismert**</i>	A beadást követő tünetek, például a láz, a hányás és a hasmenés következtében kialakuló dehydratio
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<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 hozatal követő jelentések alapján. A rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg.

† A forgalomba hozatal követő tapasztalatok alapján.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

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 rizikófaktorai (például előrehaladott életkor, kemoterápiát kapó onkológiai betegek, egyidejű nephrotoxikus 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 észlelték.

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

Túlnyomórészt a biszfoszfonáttal, köztük zoledronsavval kezelt daganatos betegekben nem gyakran (elsősorban az állkapocs) osteonecrosisáról számoltak be. Közülük sok betegnek helyi fertőzésre utaló tünetei voltak, beleértve az osteomyelitist, és a beszámolók legtöbbje foghúzáson vagy más szájszészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekhez vonatkozott. Az állkapocs osteonecrosisának számos jól dokumentált kockázati tényezője van, így a daganatos betegség, az egyidejűleg alkalmazott más kezelés (pl. kemoterápia, angiogenesis-gátló gyógyszerek, radioterápia, kortikoszteroid kezelés), valamint kísérőbetegségek (anaemia, véralvadási zavarok, infekció, már meglévő szájüregi betegség). Célszerű kerülni a szájszészeti beavatkozást, mivel a gyógyulás elhúzódhat (lásd 4.4 pont). Egy 7736 betegen végzett, nagy klinikai vizsgálatban egy zoledronsavval és egy placebóval kezelt betegnél számoltak be az állkapocs osteonecrosisáról. Mindkét eset gyógyult.

A femur atípusos törései

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során az alábbi reakciókat jelentették (ritka gyakorisággal): a femur atípusos subtrochanterikus és diaphysealis törései (biszfoszfonát csoport-mellékhatás).

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 ajánlathoz 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 szerek, biszfoszfonátok, ATC kód: M05BA08

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

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

A postmenopausalis osteoporosis kezelésének klinikai hatékonysága (PFT)

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

A morфомetrikus csigolyatörésekre gyakorolt hatás

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

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

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

** p < 0,0001

A zoledronsavval kezelt 75 éves és idősebb betegeknek 60%-kal csökkent a csigolyatörések kockázata, a placebo-t kapó betegekhez képest (p < 0,0001).

A csípőtáji törésekre gyakorolt hatás

A zoledronsav a csípőtáji törések kockázatának hasonló, 41%-os csökkenését mutatta 3 év alatt (95%-os CI, 17%-58%). A csípőtáji törés események aránya 1,44% volt a zoledronsav-kezelést kapó betegeknek, a placeboval kezelt betegeknek észlelt 2,49%-kal szemben. A kockázatcsökkenés 51% volt

a biszfoszfonát-naív betegeknél és 42% azoknál a betegeknél, akiknek megengedték, hogy egyidejűleg osteoporosis elleni kezelést kapjanak.

Az összes klinikai törésre gyakorolt hatás

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

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

Kimenetel	Zoledronsav (N=3875) eseményráta (%)	Placebo (N=3861) esemény- ráta (%)	A törések esemény-rátájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának %- os relatív kockázat- csökkenése (CI)
Bármilyen klinikai törés (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinikai csigolyatörés (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nem csigolyatörés (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-érték <0,001, **p-érték <0,0001 (1) Kivéve a kézujj-, a lábujj- és az arccsonttöréseket (2) Beleértve a klinikai háti- és lumbalis csigolyatöréseket				

A csont ásványianyag sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

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

Csont hisztológia

A harmadik éves adag után egy évvel csontbiopsziát vettek a csípőlapátból 152 postmenopausában lévő, zoledronsavval (N=82) vagy placebóval (N=70) kezelt osteoporosisos nőtől. A hisztomorfometriás analízis a csont-turnover 63%-os csökkenését mutatta. A zoledronsavval kezelt betegeknél nem mutattak ki osteomaláciát, csontvelő-fibrosist vagy fonatos csontképződést. A zoledronsavval kezelt betegektől nyert 82 biopszia mindegyikében volt kimutatható tetraciklinszint, egy kivételével. A mikrokomputéres tomográfiás (μCT) elemzés a csont-trabeculák térfogatának növekedését és a csont-trabeculák struktúrájának megmaradását igazolta a zoledronsavval kezelt betegeknél, a placebo kapókhöz képest.

Csont-turnover markerek

A csont-specifikus alkalikus foszfatáz (BSAP), az 1-es típusú kollagén N-terminális propeptidjének (P1NP) szérumszintjét és a szérum béta-C-telopeptideket (b-CTX) a vizsgálat ideje alatt mindvégig, rendszeres időközönként értékelték egy 517-1246 betegből álló alcsoportban. A zoledronsav 5 mg-os adagjával végzett évenkénti kezelés a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 30%-kal csökkentette a BSAP-t, ami a 36. hónapra 28%-kal a kiindulási szint alatt maradt. A P1NP a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 61%-kal csökkent, és a 36. hónapra 52%-kal a kiindulási szint alatt maradt. A b-CTX a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 61%-kal csökkent, és a 36. hónapra 55%-kal a kiindulási szint alatt maradt. Ezalatt a teljes időszak alatt a csont-turnover markerek minden év végén a premenopausalis tartományon belül voltak. Az ismételt adagolás nem idézte elő a csont-turnover markerek szintjének további csökkenését.

A magasságra gyakorolt hatás

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

Az akadályoztatott napok száma

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

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

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

Az összes klinikai törésre gyakorolt hatás

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

4. táblázat A kulcsfontosságú klinikai törés változók incidenciájának kezelésenkénti összehasonlítása

Kimenetel	Zoledronsav (N=1065) esemény- ráta (%)	Placebo (N=1062) esemény- ráta (%)	A törések esemény-rátájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának %-os relatív kockázat- csökkenése (CI)
Bármilyen klinikai törés (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Klinikai csigolyatörés (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nem csigolyatörés (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-érték <0,05; **p-érték <0,01				
(1) Kivéve a kézujj-, a lábujj- és az arccsonttöréseket				
(2) Beleértve a klinikai háti- és lumbalis csigolyatöréseket				

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

A zoledronsavval kezelt csoportban az ösztromortalitás 10%-os volt (101 beteg), a placebo-csoportban észlelt 13%-kal szemben (141 beteg). Ez 28%-os ösztromortalitás kockázatcsökkenésnek felel meg ($p = 0,01$).

Az elhúzódo csípőtáji törésgyógyulás incidenciája hasonló volt a zoledronsav (34 [3,2%]) és a placebo (29 [2,7%]) esetén.

A csont ásványianyag sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

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

Klinikai hatásosság férfiak esetén

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

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

Klinikai hatásosság hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel járó osteoporosisban

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

A csont ásványianyag sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

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

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-foszfátaszintjük 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-foszfátaszint (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 relapsusát mutató hat beteget átlagosan 6,5 évvel az első kezelés után kezelték újra zoledronsavval. A 6. hónapban a 6 beteg közül 5-nek a szérumszintje a normál tartományba esett (az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés, LOCF).

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Eloszlás

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

Elimináció

Az intravénásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féleletidő $t_{1/2\alpha}$ 0,24 és $t_{1/2\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féleletidő, $t_{1/2\gamma}$ 146 óra. A hatóanyag a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. A korai diszpozíciós fázisokban (α és β , $t_{1/2}$ -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 biszfoszfónátokhoz hasonlóan a zoledronsav csontokban töltött retenciós ideje nagyon hosszú. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel, és kerül ismételtelen a szisztémás keringésbe, és a vesén keresztül ürül ki. A teljestest-clearance $5,04 \pm 2,5$ l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtömegtől. A zoledronsav plazma-clearance 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 citokrómmal 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 ± 29 ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Az $AUC_{(0-24h)}$ megfigyelt csekély, körülbelül 30–40%-os növekedése enyhe-, közepes fokú vesekárosodás esetén normális veseműködésű betegekhez képest, valamint a gyógyszer akkumulációjának hiánya többszöri adagolás mellett, tekintet nélkül a vesefunkcióra, egyaránt arra utal, hogy enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) és közepes fokú vesekárosodás esetén, egészen 35 ml/perces kreatinin-clearance-ig nincs szükség a zoledronsav adagjának módosítására. 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 szérumszint 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

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

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

A felnyitás utáni kémiai és fizikai stabilitást 24 órán át 2°C–8°C-on és 25°C-on igazolták.

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Csak a szilikonos üvegekre: nem fagyasztható. A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Ciklikus olefin polimer (COP) műanyag palack klórbutil/butilgumi dugóval és lila színű, műanyag lepattintható fedeles alumínium kupakkal.

100 ml oldatot tartalmaz palackonként.

A Zoledronsav Teva Generics 1, 5 vagy 10 palackot tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba. Az 5 és 10 palackot tartalmazó csomagolás kizárólag gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Csak egyszeri felhasználásra.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Csak tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni.

Hűtőszekrényben való tárolás esetén felhasználás előtt hagyja állni az oldatot mindaddig, amíg szobahőmérsékletűre nem melegszik.

Az infúzió előkészítésekor az aszeptikus technikákat kell követni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/14/912/001

EU/1/14/912/002

EU/1/14/912/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió zsákban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) infúziós zsákonként.

0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) milliliter oldatonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Osteoporosis kezelése

- olyan postmenopausában lévő nőknél
- olyan felnőtt férfiagnál

akiknél fokozott a csonttörések kockázata. Ebbe beletartoznak a közelmúltban kistraumas csípőtáji törést szenvedett betegek is.

Hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel összefüggő osteoporosis kezelése

- olyan postmenopausában lévő nőknél
- olyan felnőtt férfiagnál

akiknél fokozott a csonttörések kockázata.

A csontok Paget-kórjának kezelése felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A zoledronsav alkalmazása előtt a betegeket megfelelően kell hidratálni. Ez különösen fontos idős korban és a vízhajtó kezelésben részesülő betegek esetében.

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

Osteoporosis

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

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

A közelmúltban kistraumas csípőtáji törést szenvedett betegeknek a zoledronsav infúziót legalább két héttel a csípőtáji törés műtétét követően javasolt beadni (lásd 5.1 pont). A közelmúltban kistraumas csípőtáji törést szenvedett betegeknek az első zoledronsav infúzió előtt egy telítő, 50 000 – 125 000 NE D-vitamin dózis szájon át történő vagy intramuscularis adása javasolt.

Paget-kór

A Paget-kór kezelésére a zoledronsav kizárólag a csontok Paget-kórjának kezelésében jártas orvosok által írható fel. Az ajánlott adag egyetlen 5 mg intravénás zoledronsav infúzió. 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 4.4 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-os zoledronsav 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 ≥ 35 ml/perc.

Károsodott májműködésű betegek

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Idősek (≥ 65 éves)

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

Gyermekek

A zoledronsav biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Veseműködés

A zoledronsav 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 nephrotoxikus 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-t a zoledronsav minden egyes adagja előtt, az aktuális testtömeg alapján, a Cockcroft-Gault képlettel ki kell számítani.
- a szérum kreatininszint átmeneti emelkedése nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknek alapbetegségként vesekárosodásuk van.
- a veszélyeztetett betegeknél mérlegelni kell a szérum kreatininszint folyamatos ellenőrzését.
- a Zoledronsav Teva Generics-et 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 Teva Generics adása előtt megfelelően hidratálni kell.
- a Zoledronsav Teva Generics 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 ásványianyag-csere egyéb zavarait szintén hatékonyan kell kezelni (pl. csökkent mellékpajzsmirigy-rezervkapacitás, intestinalis kalcium malabszorpció). A kezelőorvosoknak ezen betegek klinikai ellenőrzését mérlegelniük kell.

A csontok Paget-kórjára jellemző a csontok fokozott átépülése (turnovere). A zoledronsav csontok turnoverjára 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 szérum kalciumszintjét megmérni.

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

Állkapocs osteonecrosis

Az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be zoledronsavval kezelt betegek esetén. Sokan közülük kemoterápiát és kortikoszteroidot is kaptak. A jelentett esetek többsége fogászati beavatkozáshoz, pl. foghúzáshoz társult. Egyidejű kockázati tényezők (pl. daganat, kemoterápia, angiogenesis-gátló gyógyszerek, kortikoszteroidok, rossz szájhigiénia) fennállása esetén ezeknél a betegeknél a biszfoszfonát-kezelés előtt mérlegelni kell a fogászati vizsgálat és a megfelelő megelőző fogászati beavatkozás szükségességét. A kezelés alatt ezeknél a betegeknél lehetőség szerint kerülni kell az invazív fogászati beavatkozásokat. Azoknál a betegeknél, akiknél a biszfoszfonát-kezelés alatt az 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. A kezelési terv meghatározása

minden egyes beteg esetén a kezelőorvos által elvégzett egyéni kockázat/haszon értékelésen kell alapuljon.

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.

Általános

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

A zoledronsav alkalmazását követő első három napon belül kialakuló tünetek incidenciája a zoledronsav alkalmazását követően röviddel adott paracetamollal vagy ibuprofennel csökkenthető.

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

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat más gyógyszerekkel nem végeztek. A zoledronsav nem szisztémásan metabolizálódik, és *in vitro* nem befolyásolja a humán 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 olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák a zoledronsavat, amelyek jelentősen befolyásolhatják a veseműködést (például aminoglikozidok vagy dehydratiót okozó vízhajtók) (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A zoledronsav terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Terhes nőkön 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 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 eleve kizárják a zoledronsav humán fertilitásra gyakorolt pontos hatásának meghatározását.

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

A Zoledronsav Teva Generics nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A mellékhatások, például a szédülés befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mindazonáltal a zoledronsavval ilyen hatásával kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek.

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: láz (17,1%), myalgia (7,8%), influenza-szerű tünetek (6,7%), arthralgia (4,8%) és fejfájás (5,1%). Ezeknek a tüneteknek az előfordulási gyakorisága a zoledronsav következő, évente történő alkalmazásai esetén jelentősen csökkent. Ezeknek a tüneteknek a többsége a zoledronsav alkalmazását követő első három napon jelentkezett. Ezeknek a tüneteknek a többsége enyhe-, közepes fokú volt, és az esemény megjelenésétől számított három napon belül megszűnt. Az adagolást követően mellékhatásokat észlelő betegek százalékaránya egy kisebb vizsgálatban alacsonyabb volt (az első infúzió után 19,5%, a második infúzió után 10,4%, a harmadik infúzió után 10,7%), amikor az adagolást követő mellékhatásokkal szemben profilaxist alkalmaztak.

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 mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nem gyakori	Influenza, nasopharyngitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert**	Túlérzékenységi reakciók, köztük bronchoconstrictio, urticaria és angiooedema ritka, valamint anaphylaxiás reakció/shock nagyon ritka esetei
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Hypocalcaemia* Étvágytalanság, étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Fejfájás, szédülés Lethargia, paraesthesia, somnolencia, tremor, ájulás, ízérzékszavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori Nem gyakori Ritka Nem ismert**	Ocularis hyperaemia Conjunctivitis, szemfájdalom Uveitis, episcleritis, iritis Scleritisről és az orbita gyulladásáról számoltak be
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori Nem gyakori	Pitvarfibrilláció Palpitatio
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori Nem ismert**	Hypertonia, kipirulás Hypotensio (bizonyos betegek mögöttes kockázati tényezőkkel rendelkeztek)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Köhögés, dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Nausea, hányás, diarrhoea Dyspepsia, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, gastrooesophagealis reflux betegség, székrekedés, szájszárazság, oesophagitis, fogfájás, gastritis [#]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Bőrkiütés, hyperhidrosis, pruritus, erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori Nem gyakori Ritka Nem ismert**	Myalgia, arthralgia, csontfájdalom, hátfájás, végtagfájdalom Nyakfájás, a mozgásszervek merevsége, ízületi duzzanat, izomspazmus, vállfájás, mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalom, mozgásszervi fájdalom, ízületi merevség, arthritis, izomgyengeség Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések† (biszfoszfónát csoport-mellékhatás) Az állkapocs osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.8 pont, A gyógyszer-csoportra jellemző hatások)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	A vér kreatininszint emelkedése, pollakisuria, proteinuria

	<i>Nem ismert**</i>	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)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Nagyon gyakori</i>	Láz
	<i>Gyakori</i>	Influenza-szerű tünetek, hidegrázás, fáradtság, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet, reakció az infúzió beadása helyén
	<i>Nem gyakori</i>	Perifériás oedema, szomjúság, akut fázis reakció, nem szív eredetű mellkasi fájdalom
	<i>Nem ismert**</i>	A beadást követő tünetek, például a láz, a hányás és a hasmenés következtében kialakuló dehydratio
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<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:

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 rizikófaktorai (például előrehaladott életkor, kemoterápiát kapó onkológiai betegek, egyidejű nephrotoxikus 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 észlelték.

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

Túlnyomórészt a biszfoszfonáttal, köztük zoledronsavval kezelt daganatos betegekben nem gyakran (elsősorban az állkapocs) osteonecrosisáról számoltak be. Közülük sok betegnek helyi fertőzésre utaló tünetei voltak, beleértve az osteomyelitist, és a beszámolók legtöbbje foghúzáson vagy más szájszészeti beavatkozásokon átesett daganatos betegekhez vonatkozott. Az állkapocs osteonecrosisának számos jól dokumentált kockázati tényezője van, így a daganatos betegség, az egyidejűleg alkalmazott más kezelés (pl. kemoterápia, angiogenesis-gátló gyógyszerek, radioterápia, kortikoszteroid kezelés), valamint kísérőbetegségek (anaemia, véralvadási zavarok, infekció, már meglévő szájüregi betegség). Célszerű kerülni a szájsebészeti beavatkozást, mivel a gyógyulás elhúzódhat (lásd 4.4 pont). Egy 7736 betegen végzett, nagy klinikai vizsgálatban egy zoledronsavval és egy placebóval kezelt betegnél számoltak be az állkapocs osteonecrosisáról. Mindkét eset gyógyult.

A femur atípusos törései

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során az alábbi reakciókat jelentették (ritka gyakorisággal): a femur atípusos subtrochanterikus és diaphysealis törései (biszfoszfonát csoport-mellékhatás).

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 ajánlathoz nagyobb adagokat kaptak. Klinikailag jelentős hypocalcaemiához vezető túlادagoláskor a kalciumszint szájön keresztül alkalmazott kalciumpótlással és/vagy kalcium-glükonát intravénás infúzióval normalizálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

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

A postmenopausalis osteoporosis kezelésének klinikai hatékonysága (PFT)

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

A morфомetrikus csigolyatörésekre gyakorolt hatás

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

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

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

** p < 0,0001

A zoledronsavval kezelt 75 éves és idősebb betegeknek 60%-kal csökkent a csigolyatörések kockázata, a placebót kapó betegekhez képest (p < 0,0001).

A csípőtáji törésekre gyakorolt hatás

A zoledronsav a csípőtáji törések kockázatának hasonló, 41%-os csökkenését mutatta 3 év alatt (95%-os CI, 17%-58%). A csípőtáji törés események aránya 1,44% volt a zoledronsav-kezelést kapó betegeknek, a placebóval kezelt betegeknek észlelt 2,49%-kal szemben. A kockázatcsökkenés 51% volt

a biszfoszfónát-naív betegeknél és 42% azoknál a betegeknél, akiknek megengedték, hogy egyidejűleg osteoporosis elleni kezelést kapjanak.

Az összes klinikai törésre gyakorolt hatás

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

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

Kimenetel	Zoledronsav (N=3875) eseményráta (%)	Placebo (N=3861) esemény- ráta (%)	A törések esemény-rátájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának %- os relatív kockázat- csökkenése (CI)
Bármilyen klinikai törés (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinikai csigolyatörés (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nem csigolyatörés (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-érték <0,001, **p-érték <0,0001 (1) Kivéve a kézujj-, a lábujj- és az arccsonttöréseket (2) Beleértve a klinikai háti- és lumbalis csigolyatöréseket				

A csont ásványianyag sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

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

Csont hisztológia

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

Csont-turnover markerek

A csont-specifikus alkalikus foszfatáz (BSAP), az 1-es típusú kollagén N-terminális propeptidjének (P1NP) szérumszintjét és a szérum béta-C-telopeptideket (b-CTX) a vizsgálat ideje alatt mindvégig, rendszeres időközönként értékelték egy 517-1246 betegből álló alcsoportban. A zoledronsav 5 mg-os adagjával végzett évenkénti kezelés a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 30%-kal csökkentette a BSAP-t, ami a 36. hónapra 28%-kal a kiindulási szint alatt maradt. A P1NP a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 61%-kal csökkent, és a 36. hónapra 52%-kal a kiindulási szint alatt maradt. A b-CTX a 12. hónapra jelentősen, a kiindulási szinthez képest 61%-kal csökkent, és a 36. hónapra 55%-kal a kiindulási szint alatt maradt. Ezalatt a teljes időszak alatt a csont-turnover markerek minden év végén a premenopausalis tartományon belül voltak. Az ismételt adagolás nem idézte elő a csont-turnover markerek szintjének további csökkenését.

A magasságra gyakorolt hatás

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

Az akadályoztatott napok száma

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

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

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

Az összes klinikai törésre gyakorolt hatás

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

4. táblázat A kulcsfontosságú klinikai törés változók incidenciájának kezelésenkénti összehasonlítása

Kimenetel	Zoledronsav (N=1065) esemény- ráta (%)	Placebo (N=1062) esemény- ráta (%)	A törések esemény-rátájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának %-os relatív kockázat- csökkenése (CI)
Bármilyen klinikai törés (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Klinikai csigolyatörés (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nem csigolyatörés (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-érték <0,05; **p-érték <0,01 (1) Kivéve a kézujj-, a lábujj- és az arccsonttöréseket (2) Beleértve a klinikai háti- és lumbalis csigolyatöréseket				

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

A zoledronsavval kezelt csoportban az ösztromortalitás 10%-os volt (101 beteg), a placebo-csoportban észlelt 13%-kal szemben (141 beteg). Ez 28%-os ösztromortalitás kockázatcsökkenésnek felel meg ($p = 0,01$).

Az elhúzódo csípőtáji törésgyógyulás incidenciája hasonló volt a zoledronsav (34 [3,2%]) és a placebo (29 [2,7%]) esetén.

A csont ásványianyag sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

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

Klinikai hatásosság férfiak esetén

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

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

Klinikai hatásosság hosszan tartó szisztémás glükokortikoid-kezeléssel járó osteoporosisban

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

A csont ásványianyag sűrűségére (BMD) gyakorolt hatás

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

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-foszfátaszintjük 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-foszfátaszint (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 utánpótlási fázisba. A kiterjesztett megfigyelési vizsgálatba bevont 153 zoledronsavval kezelt és 115 rizedronáttal kezelt betegből az adagolás időpontjától számított átlagosan 3,8 éves utánpótlási 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 relapsusát mutató hat beteget átlagosan 6,5 évvel az első kezelés után kezelték újra zoledronsavval. A 6. hónapban a 6 beteg közül 5-nek a szérumszén-dioxid-foszfatázszintje a normál tartományba esett (az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés, LOCF).

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Eloszlás

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

Elimináció

Az intravénásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féleletidő $t_{1/2\alpha}$ 0,24 és $t_{1/2\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féleletidő, $t_{1/2\gamma}$ 146 óra. A hatóanyag a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. A korai diszpozíciós fázisokban (α és β , $t_{1/2}$ -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 biszfoszfónátokhoz hasonlóan a zoledronsav csontokban töltött retenciós ideje nagyon hosszú. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel, és kerül ismételtelen 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 testtölemtől. 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 ± 29 ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Az $AUC_{(0-24h)}$ megfigyelt csekély, körülbelül 30–40%-os növekedése enyhe-, közepes fokú vesekárosodás esetén normális veseműködésű betegekhez képest, valamint a gyógyszer akkumulációjának hiánya többszöri adagolás mellett, tekintet nélkül a vesefunkcióra, egyaránt arra utal, hogy enyhe (kreatinin-clearance 50–80 ml/perc) és közepes fokú vesekárosodás esetén, egészen 35 ml/perces kreatinin-clearance-ig nincs szükség a zoledronsav adagjának módosítására. A Zoledronsav Teva Generics 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 csontvázát 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

embriónális/magzati hatásokat, bár 0,1 mg/ttkg mellett maternalis toxicitás volt megfigyelhető a csökkent szérumszint következtében.

Mutagenitás és karcinogenitás

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit
Nátrium-citrát
Injekcióhoz való víz

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

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

A felnyitás utáni kémiai és fizikai stabilitást 24 órán át 2°C–8°C-on és 25°C-on igazolták.

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Többrétegű poliolefin/sztirol-etilén-butilén (SEB) infúziós zsák, gumidugóval és lepattintható kupakkal lezárt SFC polipropilén infúziós csatlakozóval.

100 ml oldatot tartalmaz infúziós zsákonként.

A Zoledronsav Teva Generics 5, illetve 10 db infúziós zsákot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Csak egyszeri felhasználásra.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Csak tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni.

Hűtőszekrényben való tárolás esetén felhasználás előtt hagyja állni az oldatot mindaddig, amíg szobahőmérsékletűre nem melegszik.

Az infúzió előkészítésekor az aszeptikus technikákat kell követni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. április 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.
2100 Gödöllő
Magyarország

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Az engedélyezés időpontjában erre a gyógyszerre vonatkozóan nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtani. Azonban a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles benyújtani az erre a gyógyszerre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket, ha a gyógyszer szerepel a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista).

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

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

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

- Szakorvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló információs csomag

A szakorvosoknak szóló oktatóanyagnak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

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

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

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

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió palackban
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) palackonként.
0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 db 100 ml-es palack

Gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.

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

Intravénás alkalmazásra.

Csak egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (blue box feltüntetésével)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió palackban
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) palackonként.
0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

Gyűjtőcsomagolás: 5 palack x 100 ml

Gyűjtőcsomagolás: 10 palack x 100 ml

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (blue box feltüntetésével)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió palackban
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) palackonként.
0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió
1 db 100 ml-es palack

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) palackonként.
0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió
100 ml

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

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

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

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) infúziós zsákonként.
0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió
100 ml

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

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

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

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

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

VÉDŐTASAK (blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) infúziós zsákonként.
0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 db 100 ml-es infúziós zsák.

Gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.

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

Intravénás alkalmazásra.

Csak egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

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

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (blue box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg zoledronsav (monohidrát formájában) infúziós zsákonként.
0,05 mg zoledronsav (monohidrát formájában) 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

Gyűjtőcsomagolás: 5 zsák x 100 ml

Gyűjtőcsomagolás: 10 zsák x 100 ml

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

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

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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
--

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió palackban

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 bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Zoledronsav Teva Generics és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Amit tudnia kell, mielőtt beadják Önnek a Zoledronsav Teva Generics-et
3. Hogyan kapja a Zoledronsav Teva Generics-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoledronsav Teva Generics-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Zoledronsav Teva Generics zoledronsav hatóanyagot tartalmaz. A biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és változó kor utáni nők, illetve felnőtt férfiak csonttritkulásának, vagy a szteroid-kezelés okozta csonttritkulás és a csontok Paget-kórjának kezelésére használják felnőtteknél.

Csonttritkulás

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

A csontok Paget-kórja

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

2. Amit tudnia kell, mielőtt beadják Önnek a Zoledronsav Teva Generics-et

Mielőtt Zoledronsav Teva Generics-et kapna, gondosan kövesse a kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől kapott valamennyi utasítást.

Tilos Zoledronsav Teva Generics-et kapnia

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav Teva Generics alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha bármely egyéb biszfoszfonát-tartalmú gyógyszerrel kezelik, mert ezen gyógyszerek és a Zoledronsav Teva Generics kombinált alkalmazásának hatásai ismeretlenek. Ezek közé tartozik pl. a Zometa vagy az Aclasta (amelyek szintén zoledronsavat tartalmazó gyógyszerek, és amelyeket ugyanazon betegség, illetve a csonttritkulás és más, nem rákos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmaznak)
- ha veseproblémája van, vagy volt már korábban.
- ha nem tud naponta kalciumpótlókat szedni.
- ha a nyakában néhány vagy minden mellékpajzsmirigyet sebészi úton eltávolították.
- ha egy szakaszt eltávolítottak a bélrendszeréből.

Mielőtt Zoledronsav Teva Generics-kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának, ha fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás van (vagy volt) az ínyén, az állkapcsában vagy mindkettőben, ha állkapcsát nehéznek érzi vagy kiesett egy foga. Mielőtt fogorvosi kezelést kap vagy szájsebészeti műtéten esik át, mondja el fogorvosának, hogy Zoledronsav Teva Generics-kezelést kap.

Ellenőrző vizsgálat

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

Gyermekek és serdülők

A Zoledronsav Teva Generics 18 éves kor alatt senkinek nem javasolt. A Zoledronsav Teva Generics alkalmazását gyermekeken és serdülőkön nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Teva Generics

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

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

Terhesség és szoptatás

Tilos Zoledronsav Teva Generics-et 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

A Zoledronsav Teva Generics nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha Zoledronsav Teva Generics-et kap és szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg nem érzi magát jobban.

A Zoledronsav Teva Generics nátriumot tartalmaz

A készítmény 100 milliliterenként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kapja a Zoledronsav Teva Generics-et?

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.

Csontritkulás

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

Közel múltban történt csípőtáji törése esetén a Zoledronsav Teva Generics infúziót a csípőtáji törés műtétét követően két héttel vagy még később javasolt beadni.

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

Csontritkulásban a Zoledronsav Teva Generics egy éven keresztül hat. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mikor kell kapnia a következő adagot.

Paget-kór

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

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

A Zoledronsav Teva Generics egyidejű bevétele étellel és itallal

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

Ha kihagyta a Zoledronsav Teva Generics egy adagját

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

Mielőtt abbahagyja a Zoledronsav Teva Generics kezelést

Ha azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Zoledronsav Teva Generics 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 Teva Generics 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 Teva Generics adagja utáni első 3 napban jelentkeznek. A tünetek rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, és három napon belül elmúlnak. Kezelőorvosa enyhe fájdalomcsillapítót, például ibuprofent vagy paracetamolt javasolhat, ami csökkenti ezen mellékhatások kialakulásának gyakoriságát. Annak esélye, hogy ezek a mellékhatások kialakuljanak Önnél, a Zoledronsav Teva Generics következő adagjainál csökken.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

A változó kor után kialakuló csontritkulásra Zoledronsav Teva Generics-kezelést kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy a Zoledronsav Teva Generics okozza-e ezt a szívritmuszavart, de el kell mondja kezelőorvosának, ha ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta a Zoledronsav Teva Generics-et. Az infúzió beadása helyén duzzanat és/vagy fájdalom jelentkezhet.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Bőrreakciók, mint például a bőrpír.

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

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

A szájjüregben, a fogakban és az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy fekélyek a szájjüregben belül, zsibbadás vagy elnehezülés érzés az állkapocsban vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el fogorvosának, ha ilyen tüneteket észlel.

Vesebetegségek (pl. csökkent vizeletürítés) jelentkezhetnek. Kezelőorvosának a Zoledronsav Teva Generics minden egyes adagja előtt vizeletvizsgálatot kell végeznie az Ön veseműködésének ellenőrzésére. Fontos, hogy néhány órával a Zoledronsav Teva Generics 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 Teva Generics-nek egyéb mellékhatásai is lehetnek

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

Láz.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

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

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

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

Influenza, 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, vérnyomásemelkedés, kipirulás, köhögés, nehézlégzés, emésztési zavar, hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság, gyomorégés, bőrkiütés, 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 vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet.

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, beadást követő tünetek, például a láz, hányás és hasmenés következtében kialakuló vízvesztés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek 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 Teva Generics-et tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze, illetve a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zoledronsav Teva Generics-et megfelelően tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

- A palackon és a dobozon eltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- A bontatlan palack különleges tárolást nem igényel.
- A felnyitás utáni kémiai és fizikai stabilitást 24 órán át 2–8°C-on és 25°C-on igazolták. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért – ami 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.
- Ne alkalmazza a gyógyszert, ha bármilyen elszíneződést vagy szilárd részecskéket észlel az oldatban.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe (vagy a háztartási hulladékba). Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zoledronsav Teva Generics

- A készítmény hatóanyaga a zoledronsav. 5 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában) palackonként.
0,05 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában) milliliter oldatonként.
- Egyéb összetevők: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

Milyen a Zoledronsav Teva Generics külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Zoledronsav Teva Generics tiszta, színtelen oldatos infúzió. Átlátszó műanyag palackban kerül forgalomba. Minden palack 100 ml oldatot tartalmaz. A készítmény 1, 5 vagy 10 palackot tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba. Az 5 és 10 palackot tartalmazó csomagolás kizárólag az 5 db, illetve 10 db, egyenként 1 palackos csomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.
2100 Gödöllő
Magyarország

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Generics Belgium N.V.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасюттикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Generics Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Generics S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Generics - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ TÁJÉKOZTATÁS

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hogyan kell előkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Teva Generics-et?

- A Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió közvetlenül felhasználható.

Csak egyszeri alkalommal használható fel. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. Csak tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni. A Zoledronsav Teva Generics 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 Teva Generics nem kerülhet érintkezésbe kalciumot tartalmazó oldatokkal. Amennyiben hűtőszekrényben tárolják az oldatot, felhasználás előtt hagyják szobahőmérsékletűre felmelegedni. Az infúzió előkészítésekor az aseptikus technikákat kell követni. Az infúzió beadását a standard orvosi gyakorlatnak megfelelően kell lefolytatni.

Hogyan kell tárolni a Zoledronsav Teva Generics-et?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- A bontatlan palack különleges tárolást nem igényel.
- Mikrobiológiai szempontból 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.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió zsákban 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 bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Zoledronsav Teva Generics és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Amit tudnia kell, mielőtt beadják Önnek a Zoledronsav Teva Generics-et
3. Hogyan kapja a Zoledronsav Teva Generics-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoledronsav Teva Generics-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Zoledronsav Teva Generics zoledronsav hatóanyagot tartalmaz. A biszfoszfónátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és változó kor utáni nők, illetve felnőtt férfiak csonttritkulásának, vagy a szteroid-kezelés okozta csonttritkulás és a csontok Paget-kórjának kezelésére használják felnőtteknél.

Csonttritkulás

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

A csontok Paget-kórja

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

2. Amit tudnia kell, mielőtt beadják Önnek a Zoledronsav Teva Generics-et

Mielőtt Zoledronsav Teva Generics-et kapna, gondosan kövesse a kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől kapott valamennyi utasítást.

Tilos Zoledronsav Teva Generics-et kapnia

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav Teva Generics alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha bármely egyéb biszfoszfonát-tartalmú gyógyszerrel kezelik, mert ezen gyógyszerek és a Zoledronsav Teva Generics kombinált alkalmazásának hatásai ismeretlenek. Ezek közé tartozik pl. a Zometa vagy az Aclasta (amelyek szintén zoledronsavat tartalmazó gyógyszerek, és amelyeket ugyanazon betegség, illetve a csonttritkulás és más, nem rákos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmaznak)
- ha veseproblémája van, vagy volt már korábban.
- ha nem tud naponta kalciumpótlókat szedni.
- ha a nyakában néhány vagy minden mellékpajzsmirigvét sebészi úton eltávolították.
- ha egy szakaszt eltávolítottak a bélrendszeréből.

Mielőtt Zoledronsav Teva Generics-kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának, ha fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás van (vagy volt) az ínyén, az állkapcsában vagy mindkettőben, ha állkapcsát nehéznek érzi vagy kiesett egy foga. Mielőtt fogorvosi kezelést kap vagy szájsebészeti műtéten esik át, mondja el fogorvosának, hogy Zoledronsav Teva Generics-kezelést kap.

Ellenőrző vizsgálat

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

Gyermekek és serdülők

A Zoledronsav Teva Generics 18 éves kor alatt senkinek nem javasolt. A Zoledronsav Teva Generics alkalmazását gyermekeken és serdülőkön nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Teva Generics

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

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

Terhesség és szoptatás

Tilos Zoledronsav Teva Generics-et 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

A Zoledronsav Teva Generics nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha Zoledronsav Teva Generics-et kap és szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg nem érzi magát jobban.

A Zoledronsav Teva Generics nátriumot tartalmaz

A készítmény 100 milliliterenként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kapja a Zoledronsav Teva Generics-et?

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.

Csontritkulás

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

Közel múltban történt csípőtáji törése esetén a Zoledronsav Teva Generics infúziót a csípőtáji törés műtétét követően két héttel vagy még később javasolt beadni.

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

Csontritkulásban a Zoledronsav Teva Generics egy éven keresztül hat. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mikor kell kapnia a következő adagot.

Paget-kór

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

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

A Zoledronsav Teva Generics egyidejű bevétele étellel és itallal

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

Ha kihagyta a Zoledronsav Teva Generics egy adagját

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

Mielőtt abbahagyja a Zoledronsav Teva Generics kezelést

Ha azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Zoledronsav Teva Generics 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 Teva Generics 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 Teva Generics adagja utáni első 3 napban jelentkeznek. A tünetek rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak, és három napon belül elmúlnak. Kezelőorvosa enyhe fájdalomcsillapítót, például ibuprofent vagy paracetamolt javasolhat, ami csökkenti ezen mellékhatások kialakulásának gyakoriságát. Annak esélye, hogy ezek a mellékhatások kialakuljanak Önnél, a Zoledronsav Teva Generics következő adagjainál csökken.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

A változó kor után kialakuló csontritkulásra Zoledronsav Teva Generics-kezelést kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy a Zoledronsav Teva Generics okozza-e ezt a szívritmuszavart, de el kell mondja kezelőorvosának, ha ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta a Zoledronsav Teva Generics-et. Az infúzió beadása helyén duzzanat és/vagy fájdalom jelentkezhet.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

Bőrreakciók, mint például a bőrpír.

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

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

A szájjüregben, a fogakban és az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy fekélyek a szájjüregben belül, zsibbadás vagy elnehezülés érzés az állkapocsban vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el fogorvosának, ha ilyen tüneteket észlel.

Vesebetegségek (pl. csökkent vizeletürítés) jelentkezhetnek. Kezelőorvosának a Zoledronsav Teva Generics minden egyes adagja előtt vizeletvizsgálatot kell végeznie az Ön veseműködésének ellenőrzésére. Fontos, hogy néhány órával a Zoledronsav Teva Generics 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 Teva Generics-nek egyéb mellékhatásai is lehetnek

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

Láz.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

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

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

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

Influenza, 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, vérnyomásemelkedés, kipirulás, köhögés, nehézlégzés, emésztési zavar, hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság, gyomorégés, bőrkirütés, 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 vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet.

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, beadást követő tünetek, például a láz, hányás és hasmenés következtében kialakuló vízvesztés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek 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 Teva Generics-et tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze, illetve a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zoledronsav Teva Generics-et megfelelően tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

- A zsákon és a dobozon eltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- A felnyitás utáni kémiai és fizikai stabilitást 24 órán át 2–8°C-on és 25°C-on igazolták. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért - ami 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.
- Ne alkalmazza a gyógyszert, ha bármilyen elszíneződést vagy szilárd részecskéket észlel az oldatban.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe (vagy a háztartási hulladékba). Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zoledronsav Teva Generics

- A készítmény hatóanyaga a zoledronsav. 5 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában) infúziós zsákonként.
0,05 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában) milliliter oldatonként.
- Egyéb összetevők: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

Milyen a Zoledronsav Teva Generics külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Zoledronsav Teva Generics tiszta, színtelen oldatos infúzió. Védőtasakkal ellátott poliolefin/sztirol-etilén-butilén (SEB) fóliazsákban kerül forgalomba. Minden infúziós zsák 100 ml oldatot tartalmaz. A készítmény 5 db, illetve 10 db infúziós zsákot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.
2100 Gödöllő
Magyarország

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Generics Belgium N.V.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Generics Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Generics S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Generics - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ TÁJÉKOZTATÁS

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hogyan kell előkészíteni és alkalmazni az infúziós zsákba kisserelt Zoledronsav Teva Generics-et?

- Az infúziós zsákba kisserelt Zoledronsav Teva Generics 5 mg oldatos infúzió közvetlenül felhasználható.

Csak egyszeri alkalommal használható fel. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni. Csak tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni. A Zoledronsav Teva Generics 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 Teva Generics nem kerülhet érintkezésbe kalciumot tartalmazó oldatokkal. Amennyiben hűtőszekrényben tárolják az oldatot, felhasználás előtt hagyják szobahőmérsékletűre felmelegedni. Az infúzió előkészítésekor az aseptikus technikákat kell követni. Az infúzió beadását a standard orvosi gyakorlatnak megfelelően kell lefolytatni.

Hogyan kell tárolni a Zoledronsav Teva Generics-t?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Az infúziós zsákon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza a Zoledronsav Teva Generics-et.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- A felnyitás utáni kémiai és fizikai stabilitást 24 órán át 2°C–8°C-on és 25°C-on igazolták. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért – ami rendszerint nem lehet hosszabb 2°C–8°C-on 24 óránál – a felhasználó a felelős.