

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Pharma 5 mg oldatos infúzió palackban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A palackban lévő 100 ml oldat 5 mg zoledronsavat tartalmaz (monohidrát formájában).

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 férfiaknál,

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 férfiaknál,
- akiknél fokozott a csonttörések kockázata.

A csontok Paget-kórjának kezelése felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Zoledronsav Teva Pharma alkalmazása előtt a betegeket megfelelően hidratálni kell. Ez különösen fontos idős korú (≥ 65 év) betegek és vízhajtó kezelésben részesülők esetében.

A Zoledronsav Teva Pharma 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 5 mg-os Zoledronsav Teva Pharma intravénás infúzió, évente egy alkalommal.

A biszfoszfonát-kezelés optimális időtartamát osteoporosis esetén nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét az egyes betegeknél a Zoledronsav Teva Pharma 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 a csípőtáji törés műtétét követően legalább két hét elteltével javasolt beadni (lásd 5.1 pont). A közelmúltban álló helyzetből vagy alacsonyabbról történő elesést követően 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 Teva Pharma kizárólag a csontok Paget-kórjának kezelésében jártas orvosok által írható fel. Az ajánlott adag egyetlen Zoledronsav Teva Pharma 5 mg intravénás infúzió. Paget-kóros betegek számára fokozottan ajánlott legalább napi kétszer 500 mg elemi kalciumnak megfelelő, adekvát kalciumpótlást biztosítani a Zoledronsav Teva Pharma alkalmazását követően legalább 10 napon keresztül (lásd 4.4 pont).

A Paget-kór ismételt kezelése: a Paget-kórban a zoledronsavval végzett kezdeti kezelést követően a reagáló betegeknél hosszan tartó remissziós periódust figyeltek meg. Az ismételt kezelés egy további 5 mg-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 Teva Pharma ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 35 ml/perc (lásd 4.3 és 4.4 pont).

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

Károsodott májműködésű betegek

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Idősek ($\geq$ 65 éves)

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

Gyermekek és serdülők

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 Teva Pharma levegőztetős infúziós szereléken keresztül, lassan, állandó sebességgel kerül beadásra. Az infúzió beadásának ideje nem lehet rövidebb 15 percnél. A Zoledronsav Teva Pharma infúzióval kapcsolatos információt illetően lásd a 6.6 pontot.

A Zoledronsav Teva Pharma-val kezelt betegeknél oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknél szóló emlékeztető kártyát.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Veseműködés

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

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

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

- A kreatinin-clearance-t a Zoledronsav Teva Pharma minden egyes adagja előtt, az aktuális testtömeg alapján, a Cockcroft-Gault képlettel ki kell számítani.
- a szérumszint kreatininszint átmeneti emelkedése nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknek alapbetegségként vesekárosodásuk van.
- a veszélyeztetett betegeknél mérlegelni kell a szérumszint kreatininszint folyamatos ellenőrzését.
- a Zoledronsav Teva Pharma-t 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 Pharma adása előtt megfelelően hidratálni kell.
- a Zoledronsav Teva Pharma egyszeri adagja nem lehet több, mint 5 mg, és az infúzió időtartamának legalább 15 percre kell lennie (lásd 4.2 pont).

Hypocalcaemia

Az előzetesen fennálló hypocalcaemiát megfelelő kalcium és D-vitamin bevitellel kell kezelni a Zoledronsav Teva Pharma terápia megkezdése előtt (lásd 4.3 pont). Az ásványi anyagcsere egyéb zavarait szintén hatékonyan kell kezelni (pl. csökkent mellékpajzsmirigy-rezervkapacitás, intestinalis kalcium malabszorpció). A kezelőorvosoknak 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 Teva Pharma infúziót követő első 10 napban a legnagyobb mértékű (lásd 4.8 pont).

A Zoledronsav Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma infúzió beadása előtt javasolt a Paget-kóros betegek szérumszint 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 osteoporosis miatt Zoledronsav Teva Pharma-t kapó betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését halasztani kell azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben. A kísérő kockázati tényezőkkel bíró betegeknél a Zoledronsav Teva Pharma-kezelés előtt fogászati vizsgálat és preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat felmérés javasolt.

Egy betegnél az állkapocs osteonecrosis kialakulás kockázatának mérlegelésekor az alábbiakat kell figyelembe venni:

- a gyógyszer csontreszorpciót gátló potenciálját (magasabb a kockázat az igen potens vegyületeknél), az alkalmazás módját (magasabb a kockázat a parenteralis alkalmazás esetén), valamint a csontreszorpciót okozó kezelés kumulatív dózisát.

- rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a fej és a nyak sugárkezelése.
- rossz szájhygiénia, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások.

Minden beteget megfelelő szájapolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a zoledronsav-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat óvatosan kell végezni, és kerülni kell a zoledronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél az állkapocs osteonecrosis alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs osteonecrosis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A zoledronsav-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot nem rendeződik, és ahol lehetséges, a fokozott kockázati tényezők nem csökkennek.

A külső hallójárat osteonecrosis

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

A femur atípusos törései

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

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

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

Segédanyagok

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 Zoledronsav Teva Pharma-t, amelyek jelentősen befolyásolhatják a veseműködést (például aminoglikozidok vagy dehydratiót okozó vízhajtók) (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A Zoledronsav Teva Pharma fogamzóképes korú nők számára nem ajánlott.

Terhesség

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

Szoptatás

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatásokat észlelő betegek teljes aránya az első infúzió után 44,7%, a második infúzió után 16,7% és a harmadik infúzió után 10,2% volt. Az első infúzió beadását követően kialakuló mellékhatások incidenciája: 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 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* 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 parophthalmiáról 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 Nagyon ritka	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† (biszfoszfonát csoport-mellékhatás) A külső hallójárat osteonecrosis† (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)

	<i>Nem ismert**</i>	Az állkapocs osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.8 pont, A gyógyszercsoportra jellemző hatások)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori</i> <i>Nem ismert**</i>	A vér kreatininszint emelkedése, pollakisuria, proteinuria Vesekárosodás. Ritka esetben számoltak be dialysist igénylő vagy halálos kimenetelű veseelégtelenségről olyan betegeknek, 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> <i>Gyakori</i> <i>Nem gyakori</i> <i>Nem ismert**</i>	Láz Influenza-szerű tünetek, hidegrázás, fáradtság, gyengeség, fájdalom, rossz közérzet, reakció az infúzió beadása helyén Perifériás oedema, szomjúság, akut fázis reakció, nem szív eredetű mellkasi fájdalom A beadást követő tünetek, például a láz, a hányás és a hasmenés következtében kialakuló dehydratio
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<i>Gyakori</i> <i>Nem gyakori</i>	C-reaktív proteinszint emelkedése Csökkent kalciumszint a vérben

Egyidejűleg glükokortikoidokat szedő betegeknek 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

Pitvarfibrilláció

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

A gyógyszercsoportra jellemző hatások:

Vesekárosodás

A zoledronsav vesekárosodással járt, ami a vesefunkció romlásában (azaz a szérum kreatininszint emelkedése) és ritka esetekben heveny veseelégtelenségben nyilvánult meg. A zoledronsav alkalmazását követően vesekárosodást figyeltek meg, különösen olyan betegekben, akiknek előzetesen fennálló veseműködési zavara vagy további rizikófaktorai (például előrehaladott életkor, kemoterápiát kapó onkológiai betegek, egyidejű nephrotoxicus gyógyszeres kezelés, egyidejű diuretikus kezelés, súlyos dehydratio) voltak, emellett többségük 3-4 hetente 4 mg-os adagot kapott, de megfigyelték betegeknek 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 szérumban a 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 szérumban a kalciumszint (kevesebb mint 1,87 mmol/l) a zoledronsav alkalmazását követően. Tünetekkel járó hypocalcaemiás eseteket nem észleltek.

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

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

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

Lokális reakciók

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

Az állkapocs osteonecrosis

Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük zoledronsavval kezeltek, az állkapocs osteonecrosisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Egy 7736 betegen végzett, nagy klinikai vizsgálatban egy zoledronsavval és egy placebóval kezelt betegnél számoltak be az állkapocs osteonecrosisáról. A Zoledronsav Teva Pharma forgalomba hozatalát követően állkapocs osteonecrosis esetekről számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

Az akut túladagolással kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott. Gondosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik az ajánlottnál nagyobb adagokat kaptak. Klinikailag jelentős hypocalcaemiához vezető túladagoláskor 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.

Farmakodinámiai hatások

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

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

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

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 betegeknél 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 betegeknél, a placebóval kezelt betegeknél észlelt 2,49%-kal szemben. A kockázatsökkenés 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) esemény-ráta (%)	Placebo (N=3861) esemény-ráta (%)	A törések esemény-rátájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának %-os relatív kockázatcsökkenése (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 gerinchen 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 mikrokompüteres tomográfiás (μCT) elemzés a csont-trabekulák térfogatának növekedését és a csont-trabekulák 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 (PINP) 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 PINP 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, sorrendben 17,9-del, illetve 11,3-del csökkentette a hátfájás miatt korlátozott aktivitású, illetve ágyban töltött napok átlagszámát, illetve 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 kockázatsökkenésnek 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 placebóval végzett kezeléshez viszonyítva minden időpontban jelentősen emelte a teljes csípő és a combnyak BMD-t. A zoledronsav-kezelés a placebóhoz 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 betegeknél, ahhoz a hatáshoz 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 prevenció 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 betegeknél 8, míg a rizedronáttal kezelt betegeknél 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-foszfátázszintjük 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-foszfátázszint (SAP) normalizálódási arány pedig 89% (156/176) volt a rizedronát esetében tapasztalt 74%-hoz (127/171) és 58%-hoz (99/171) képest (valamennyi $p < 0,001$).

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

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

A zoledronsav kezelés után 6 hónappal terápiás választ elérő, majd később, a kiterjesztett követési időszakban, a betegség relapszusát mutató hat beteget átlagosan 6,5 évvel az első kezelés után kezelték

újra zoledronsavval. A 6. hónapban a 6 beteg közül 5-nek a szérumszilikós-foszfátszintje a normál tartományba esett (az utolsó észlelt adat alapján végzett elemzés, LOCF).

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

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 akumulálódik 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 testtömegetől. 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)

Veseelégtelenség

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

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

Felbontás után: 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.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Cikloolefin polimer (COP) műanyag palack, klórbutil-/butilgumi dugóval és lila színű, műanyag lepattintható védőlappal ellátott alumíniumkupakkal lezárva.
100 ml oldatot tartalmaz palackonként.

A Zoledronsav Teva Pharma 1 palackot tartalmazó csomagolásban, illetve 5 (5 x 1) vagy 10 (10 x 1) palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Csak egyszeri felhasználásra.

Csak tiszta, részecskétől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni.

Amennyiben hűtőszekrényben tárolják az oldatot, felhasználás előtt hagyják szobahőmérsékletűre felmelegedni.

Az infúzió előkészítésekor az aszeptikus technikákat kell követni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Pharma 5 mg oldatos infúzió zsákban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg zoledronsavat tartalmaz (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 férfiaknál,

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 férfiaknál

akiknél fokozott a csonttörések kockázata.

A csontok Paget-kórjának kezelése felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Zoledronsav Teva Pharma alkalmazása előtt a betegeket megfelelően hidratálni kell. Ez különösen fontos idős korú (≥ 65 év) betegek és vízhajtó kezelésben részesülők esetében.

A Zoledronsav Teva Pharma 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 5 mg-os Zoledronsav Teva Pharma intravénás infúzió, évente egy alkalommal.

A biszfoszfonát-kezelés optimális időtartamát osteoporosis esetén nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét az egyes betegeknél a Zoledronsav Teva Pharma 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 a csípőtáji törés műtétét követően legalább két hét elteltével javasolt beadni (lásd 5.1 pont). A közelmúltban álló helyzetből vagy alacsonyabbról történő elesést követően 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 Teva Pharma kizárólag a csontok Paget-kórjának kezelésében jártas orvosok által írható fel. Az ajánlott adag egyetlen Zoledronsav Teva Pharma 5 mg intravénás infúzió. Paget-kóros betegek számára fokozottan ajánlott legalább napi kétszer 500 mg elemi kalciumnak megfelelő, adekvát kalciumpótlást biztosítani a Zoledronsav Teva Pharma alkalmazását követően legalább 10 napon keresztül (lásd 4.4 pont).

A Paget-kór ismételt kezelése: a Paget-kórban a zoledronsavval végzett kezdeti kezelést követően a reagáló betegeknél hosszan tartó remissziós periódust figyeltek meg. Az ismételt kezelés egy további 5 mg-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 Teva Pharma ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e < 35 ml/perc (lásd 4.3 és 4.4 pont).

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

Károsodott májműködésű betegek

Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Idősek ($\geq$ 65 éves)

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

Gyermekek és serdülők

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

A Zoledronsav Teva Pharma-val kezelt betegeknél oda kell adni a beteg tájékoztatást és a betegeknél szóló emlékeztető kártyát.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A Zoledronsav Teva Pharma levegőztetős infúziós szereléken keresztül, lassan, állandó sebességgel kerül beadásra. Az infúzió beadásának ideje nem lehet rövidebb 15 percnél. A Zoledronsav Teva Pharma infúzióval kapcsolatos információt illetően lásd a 6.6 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Veseműködés

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

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

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

- A kreatinin-clearance-t a Zoledronsav Teva Pharma minden egyes adagja előtt, az aktuális testtömeg alapján, a Cockcroft-Gault képlettel ki kell számítani.
- a szérumban kreatininszint átmeneti emelkedése nagyobb lehet azoknál a betegeknél, akiknek alapbetegségként vesekárosodásuk van.
- a veszélyeztetett betegeknél mérlegelni kell a szérumban kreatininszint folyamatos ellenőrzését.
- a Zoledronsav Teva Pharma-t 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 Pharma adása előtt megfelelően hidratálni kell.
- a Zoledronsav Teva Pharma 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 Teva Pharma terápia megkezdése előtt (lásd 4.3 pont). Az ásványi anyagcsere egyéb zavarait szintén hatékonyan kell kezelni (pl. csökkent mellékpajzsmirigy-rezervkapacitás, intestinalis kalcium malabszorpció). A kezelőorvosoknak 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 Teva Pharma infúziót követő első 10 napban a legnagyobb mértékű (lásd 4.8 pont).

A Zoledronsav Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma infúzió beadása előtt javasolt a Paget-kóros betegek szérumban 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 osteoporosis miatt Zoledronsav Teva Pharma-t kapó betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését halasztani kell azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben. A kísérő kockázati tényezőkkel bíró betegeknél a Zoledronsav Teva Pharma-kezelés előtt fogászati vizsgálat és preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat felmérés javasolt.

Egy betegnél az állkapocs osteonecrosis kialakulás kockázatának mérlegelésekor az alábbiakat kell figyelembe venni:

- a gyógyszer csontreszorpciót gátló potenciálját (magasabb a kockázat az igen potens vegyületeknél), az alkalmazás módját (magasabb a kockázat a parenteralis alkalmazás esetén), valamint a csontreszorpciót okozó kezelés kumulatív dózist.
- rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a fej és a nyak sugárkezelése.
- rossz szájhigiénia, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnézisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások.

Minden beteget megfelelő szájjápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezenek minden, a zoledronsav-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat óvatosan kell végezni, és kerülni kell a zoledronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél az állkapocs osteonecrosis alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs osteonecrosis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A zoledronsav-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot nem rendeződik, és ahol lehetséges, a fokozott kockázati tényezők nem csökkennek.

A külső hallójárat osteonecrosis

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

A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részéig. 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

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

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

Segédanyagok

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 Zoledronsav Teva Pharma-t, amelyek jelentősen befolyásolhatják a veseműködést (például aminoglikozidok vagy dehydratiót okozó vízhajtók) (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A Zoledronsav Teva Pharma fogamzóképes korú nők számára nem ajánlott.

Terhesség

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

Szoptatás

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mellékhatásokat észlelő betegek teljes aránya az első infúzió után 44,7%, a második infúzió után 16,7% és a harmadik infúzió után 10,2% volt. Az első infúzió beadását követően kialakuló mellékhatások incidenciája: 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 napban 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 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* Étvágycsökkenés
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	Fejfájás, szédülés Lethargia, paraesthesia, somnolencia, tremor, ájulás, érzékszavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori Nem gyakori Ritka Nem ismert**	Ocularis hyperaemia Conjunctivitis, szemfájdalom Uveitis, episcleritis, iritis Scleritisről és parophthalmiáról 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	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† (biszfoszfonát csoport-mellékhatás)

	<i>Nagyon ritka</i>	A külső hallójárat osteonecrosis† (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)
	<i>Nem ismert**</i>	Az állkapocs osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.8 pont, A gyógyszercsoportra jellemző hatások)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<i>Nem gyakori</i>	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

Pitvarfibrilláció

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

A gyógyszercsoportra jellemző hatások:

Vesekárosodás

A zoledronsav vesekárosodással járt, ami a vesefunkció romlásában (azaz a szérum kreatininszint emelkedése) és ritka esetekben heveny veseelégtelenségben nyilvánult meg. A zoledronsav alkalmazását követően vesekárosodást figyeltek meg, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen fennálló veseműködési zavara vagy további rizikófaktorai (például előrehaladott életkor,

kemoterápiát kapó onkológiai betegek, egyidejű nephrotoxicus gyógyszeres kezelés, egyidejű diuretikus kezelés, súlyos dehydratio) voltak, emellett többségük 3-4 hetente 4 mg-os adagot kapott, de megfigyelték betegeknél ezt egyszeri alkalmazás után is.

Osteoporosisban végzett klinikai vizsgálatokban a kreatinin-clearance változása (évente mérve az adagolás előtt) és a veseelégtelenség és a veseműködés romlás incidenciája a három év alatt mind a zoledronsavval mind a placebóval kezelt csoportban hasonló volt. A szérumban a 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 szérumban a kalciumszint (kevesebb mint 1,87 mmol/l) a zoledronsav alkalmazását követően. Tünetekkel járó hypocalcaemiás eseteket nem észleltek.

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

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

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

Lokális reakciók

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

Az állkapocs osteonecrosis

Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük zoledronsavval kezeltek, az állkapocs osteonecrosisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Egy 7736 betegen végzett, nagy klinikai vizsgálatban egy zoledronsavval és egy placebóval kezelt betegnél számoltak be az állkapocs osteonecrosisáról. A Zoledronsav Teva Pharma forgalomba hozatalát követően állkapocs osteonecrosis esetekről számoltak be.

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 markerekét a 12. héten figyelték meg. Ezt követően a csont-markerek a premenopausalis tartományban stabilizálódtak. Az ismételt éves adagolásnál a csont-turnover markerek nem csökkentek progresszíven.

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 betegeknél 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 betegeknel, a placebóval kezelt betegeknel észlelt 2,49%-kal szemben. A kockázatsökkenés 51% volt a biszfoszfónát-naív betegeknel és 42% azoknál a betegeknel, 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) esemény-ráta (%)	Placebo (N=3861) esemény-ráta (%)	A törések esemény-rátájának abszolút %-os csökkenése (CI)	A törések incidenciájának %-os relatív kockázatsökkenése (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 betegeknel 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-trabekulák térfogatának növekedését és a csont-trabekulák struktúrájának megmaradását igazolta a zoledronsavval kezelt betegeknel, a placebót kapókhoz képest.

Csont-turnover markerek

A csont-specifikus alkalikus foszfatáz (BSAP), az 1-es típusú kollagén N-terminális propeptidjének (PINP) 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 PINP 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, sorrendben 17,9-del, illetve 11,3-del csökkentette a hátfájás miatt korlátozott aktivitású, illetve ágyban töltött napok átlagszámát, illetve 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 összmortalitás 10%-os volt (101 beteg), a placebo-csoportban észlelt 13%-kal szemben (141 beteg). Ez 28%-os összmortalitás kockázatsökkenésnek felel meg ($p = 0,01$).

Az elhúzódó 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 a 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 betegeknél, ahhoz a hatáshoz 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 prevenció 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 betegeknél 8, míg a rizedronáttal kezelt betegeknél 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 (szérumszén-alkalikus-foszfátszintjük 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-foszfátszint (SAP) normalizálódási arány pedig 89% (156/176) volt a rizedronát esetében tapasztalt 74%-hoz (127/171) és 58%-hoz (99/171) képest (valamennyi $p < 0,001$).

Azok a betegek, akiket a 6 hónapos alapvizsgálat végén a válaszreakciókat adók csoportjába soroltak, beléphetek 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).

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.

A zoledronsav kezelés után 6 hónappal terápiás választ elérő, majd később, a kiterjesztett követési időszakban, a betegség relapszusát mutató hat beteget átlagosan 6,5 évvel az első kezelés után kezelték újra zoledronsavval. A 6. hónapban a 6 beteg közül 5-nek a szérumszalicilikus-foszfát szintje 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 postmenopausalis 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 retenció ideje nagyon hosszú. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel, és kerül ismételtlen 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 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 megszorodása volt a növekedésben lévő állatok hosszú csőves 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 bármilyen karcinogén hatással bírna.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit

Nátrium-citrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

Felbontás után: 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 infúziós csatlakozóval.

100 ml oldatot tartalmaz infúziós zsákonként.

A Zoledronsav Teva Pharma 5 (5 x 1), illetve 10 (10 x 1) infúziós zsákot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Csak egyszeri felhasználásra.

Csak tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad felhasználni.

Amennyiben hűtőszekrényben tárolják az oldatot, felhasználás előtt hagyják szobahőmérsékletűre felmelegedni.

Az infúzió előkészítésekor az aszeptikus technikákat kell követni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- 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 GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandia

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

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

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

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell egy oktatási programot a tagállamokban történő forgalmazást megelőzően, minden olyan szakorvos számára, aki a Zoledronsav Teva Pharma-t osteoporosis kezelésére várhatóan felírja/használja. Az oktatási program elindítása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az oktatóanyag formátumáról és tartalmáról, valamint az

oktatási tervről, nemzeti szinten egyeztetnie kell a tagállamok hatóságaival. Az oktatási program a következőkből áll:

- Szakorvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló oktatóanyag

A szakorvosoknak szóló oktatóanyagnak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- A kreatinin-clearance t mindegyik Zoledronsav Teva Pharma-kezelés előtt, az aktuális testtömeg alapján, a Cockcroft-Gault képlet alkalmazásával ki kell számítani
- Ellenjavallat < 35 ml/perc kreatinin-clearance értékű betegek esetében
- Ellenjavallat terhes és szoptató nők esetében a lehetséges teratogenitás miatt
- Biztosítani kell a betegek megfelelő hidrálását, különösen azoknál, akik előrehaladott korban vannak és azoknál, akik diuretikus kezelést kapnak.
- A Zoledronsav Teva Pharma infúziót lassan, legalább 15 percen keresztül kell beadni
- Évi egyszeri adagolási séma
- A betegek rendelkezésére kell bocsátani az oktatóanyagot és tanácsadásban kell részesíteni őket a következőkről:
 - o Megfelelő kalcium és D-vitamin pótlás, megfelelő fizikai aktivitás, a dohányzás mellőzése és egészséges étrend kialakítása szükséges
 - o A súlyos nemkívánatos események főbb jelei és tünetei
 - o Mikor kell az egészségügyi szakember sürgős segítségét kérni

A betegeknek szóló oktatóanyagnak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- 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.

Továbbá a következő dokumentumokat is tartalmaznia kell a betegeknek szóló tájékoztató csomagnak:

- Betegtájékoztató
- Betegeknek szóló emlékeztető kártya az állkapocs osteonecrosisról

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZVETLEN DOBOZ (Blue Box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Pharma 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)

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/772/001 5 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás
EU/1/12/772/002 10 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (Blue Box feltüntetésével)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zoledronsav Teva Pharma 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 db 100 ml-es palack

Gyűjtőcsomagolás: 10 db 100 ml-es palack

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI 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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/772/001 5 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás
EU/1/12/772/002 10 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás

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.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ EGYSÉGCSOMAGOLÁS DOBOZA (Blue Box feltüntetésével)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zoledronsav Teva Pharma 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)

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/772/005 1 db palack

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.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

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

Zoledronsav Teva Pharma 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)

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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/1/12/772/001 5 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás
EU/1/12/772/002 10 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás
EU/1/12/772/005 1 db palack

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.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Pharma 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)

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

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

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/1/12/772/003 5 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás
EU/1/12/772/004 10 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás

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.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS FELTÜNTETENDŐ ADATOK

VÉDŐTASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Pharma 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)

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/772/003 5 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás
EU/1/12/772/004 10 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás

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.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (Blue Box nélkül)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Teva Pharma 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 db 100 ml-es infúziós zsák

Gyűjtőcsomagolás: 10 db 100 ml-es infúziós zsák

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI 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/1/12/772/003 5 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás
EU/1/12/772/004 10 db palackot tartalmazó gyűjtőcsomagolás

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.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zoledronsav Teva Pharma 5 mg oldatos infúzió palackban 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 Pharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Amit tudnia kell, mielőtt beadják Önnek a Zoledronsav Teva Pharma-t
3. Hogyan kapja a Zoledronsav Teva Pharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zoledronsav Teva Pharma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Zoledronsav Teva Pharma zoledronsav hatóanyagot tartalmaz. A biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és változó kor utáni nők, illetve felnőtt férfiak csontritkulásának, vagy gyulladáscsökkentő kortikoszteroid-kezelése okozta csontritkulás és a csontok Paget-kórjának kezelésére használják felnőtteknél.

Csontritkulás

A csontritkulás (osteoporózis) 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. Csontritkulás férfiaknál és nőknél is kialakulhat a hosszantartó szteroid-kezelést követően, mely befolyásolja a csont szilárdságát. Sok csontritkulásos betegnél nincsenek tünetek, de ettől még fennáll náluk a csonttörés veszélye, mivel a csontritkulás 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 Pharma nőknél és férfiaknál egyaránt erősíti a csontokat, és ezért kisebb a valószínűsége, hogy eltörjenek. A Zoledronsav Teva Pharma-t 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 Pharma 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 Pharma-t

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

Tilos Zoledronsav Teva Pharma-t kapnia

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav Teva Pharma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszeméllyel:

- ha bármilyen más, zoledronsavat tartalmazó gyógyszerrel kezelik, ami a Zoledronsav Teva Pharma-nak is a hatóanyaga (a zoledronsavat felnőtt betegek bizonyos típusú rákos daganatai kezelésére is alkalmazzák, hogy megelőzzék a csontszövődények fellépését, illetve csökkentsék a kalcium mennyiségét).
- ha veseproblémája van, vagy volt már korábban.
- ha nem tud naponta kalciumpótlókat szedni.
- ha a nyakában néhány vagy minden mellékpajzsmirigyt sebészi úton eltávolították.
- ha egy szakaszt eltávolítottak a bélrendszeréből.

A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be csonttrikulás miatt Zoledronsav Teva Pharma-t kapó betegeknél. Az állkapocscsont elhalása a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocscsont elhalás kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocscsont elhalás kialakulása kockázatának csökkentése érdekében bizonyos óvintézkedéseket kell megtenni.

Mielőtt Zoledronsav Teva Pharma-kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önénél.
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen.
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát).
- korábban biszfoszfónáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak).
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont).
- rákos beteg.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy a Zoledronsav Teva Pharma-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Zoledronsav Teva Pharma-val kezelik, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt Zoledronsav Teva Pharma-val kezelik. Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocscsont elhalásának a tünetei lehetnek.

Ellenőrző vizsgálat

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Teva Pharma

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

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

Terhesség és szoptatás

Tilos Zoledronsav Teva Pharma-t kapnia, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Zoledronsav Teva Pharma nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kapja a Zoledronsav Teva Pharma-t?

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

Csontritkulás

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

Közel múltban történt csípőtáji törése esetén a Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma egy éven keresztül hat. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mikor kell kapnia a következő adagot.

Paget-kór

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

A készítmény szokásos adagja 5 mg, melyet egy kezdő vénás infúzióban ad be Önnel a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Az infúzió legalább 15 percig tart majd. A

Zoledronsav Teva Pharma hatása több, mint egy évig tarthat, és kezelőorvosa tájékoztatja Önt, ha újra kezelésre lesz szüksége.

Kezelőorvosa tanácsolhatja Önnek, hogy a Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma egyidejű bevétele étellel és itallal

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

Ha kihagyta a Zoledronsav Teva Pharma egy adagját

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

Mielőtt abbahagyja a Zoledronsav Teva Pharma kezelést

Ha azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Zoledronsav Teva Pharma kezelést, kérjük, menjen el a következő megbeszélte időpontra, és beszélje ezt meg kezelőorvosával. Kezelőorvosa tanácsot ad Önnek, és eldönti, mennyi ideig kell kapja a Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma következő adagjainál csökken.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

A szájüregben és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregben vagy az állkapocsban, váladékozás, zsibbadás vagy elnehezülés érzés az állkapocsban vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei

lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha a Zoledronsav Teva Pharma-kezelés ideje alatt vagy a kezelés leállítása után ilyen tüneteket észlel.

Vesebetegségek (pl. csökkent vizeletürítés) jelentkezhetnek. Kezelőorvosának a Zoledronsav Teva Pharma minden egyes adagja előtt vérvizsgálatot kell végeznie az Ön veseműködésének ellenőrzésére. Fontos, hogy néhány órával a Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma-nak 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, duzzanat és/vagy fájdalom az infúzió beadásának helyén.

A Paget-kóros betegeknek 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, vérnyomásesemelkedés, kipirulás, köhögés, nehézlégzés, emésztési zavar, hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság, gyomorégés, bőrkíütés, 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 laboratórium 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 betegeknek, 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, vérnyomáseszkénés, beadást követő tünetek, például a láz, hányás és hasmenés következtében kialakuló vízvesztés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél 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 Pharma-t tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

- A dobozon és a palackon feltüntetett 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 palack felnyitása után a kémiai és fizikai stabilitást 24 órán át 2–8°C-on és 25°C-on igazolták. 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.
- 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 Pharma?

- 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 Pharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zoledronsav Teva Pharma tiszta, színtelen oldat. 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 kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.
H-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 Pharma Belgium N.V./S.A./AG
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 Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien

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

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finland
+358 20 180 5900 Sími: +44 1323 501 111

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hogyan kell előkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Teva Pharma-t?

- A Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma-t?

- 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.
- A mikrobiológiai szennyeződés elkerülése érdekében a palack felnyitása után a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért – ami rendszerint nem lehet hosszabb 2°C–8°C-on 24 óránál – a felhasználó a felelős. A beadás előtt hagyni kell, hogy a lehűtött oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

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

A Zoledronsav Teva Pharma zoledronsav hatóanyagot tartalmaz. A biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és változó kor utáni nők, illetve felnőtt férfiak csonttritkulásának, vagy gyulladáscsökkentő kortikoszteroid-kezelése 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 petefészkét 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-kezelést 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 Pharma nőknél és férfiaknál egyaránt erősíti a csontokat, és ezért kisebb a valószínűsége, hogy eltörjenek. A Zoledronsav Teva Pharma-t 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 Pharma 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 Pharma-t

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

Tilos Zoledronsav Teva Pharma-t kapnia

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zoledronsav Teva Pharma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a szakszeméllyel:

- ha bármilyen más, zoledronsavat tartalmazó készítménnyel kezelik, ami az Zoledronsav Teva Pharma-nak is a hatóanyaga (a zoledronsavat felnőtt betegek bizonyos típusú rákos daganatai kezelésére is alkalmazzák, hogy megelőzzék a csontszövődények fellépését, illetve csökkentsék a kalcium mennyiségét).
- ha veseproblémája van, vagy volt már korábban.
- ha nem tud naponta kalciumpótlókat szedni.
- ha a nyakában néhány vagy minden mellékpajzsmirigyt sebészi úton eltávolították.
- ha egy szakaszt eltávolítottak a bélrendszeréből.

A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be csonttrikulás miatt Zoledronsav Teva Pharma-t kapó betegeknél. Az állkapocscsont elhalása a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocscsont elhalás kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocscsont elhalás kialakulása kockázatának csökkentése érdekében bizonyos óvintézkedéseket kell megtenni.

Mielőtt Zoledronsav Teva Pharma-kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél.
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen.
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát).
- korábban biszfoszfónáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak).
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont).
- rákos beteg.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy a Zoledronsav Teva Pharma-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Zoledronsav Teva Pharma-val kezelik, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt Zoledronsav Teva Pharma-val kezelik. Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocscsont elhalásának a tünetei lehetnek.

Ellenőrző vizsgálat

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Teva Pharma

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

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

Terhesség és szoptatás

Tilos Zoledronsav Teva Pharma-t kapnia, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Zoledronsav Teva Pharma nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kapja a Zoledronsav Teva Pharma-t?

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

Csontritkulás

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

Közel múltban történt csípőtáji törése esetén a Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma egy éven keresztül hat. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mikor kell kapnia a következő adagot.

Paget-kór

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

A készítmény szokásos adagja 5 mg, melyet egy kezdő vénás infúzióban ad be Önnel a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Az infúzió legalább 15 percig tart majd. A

Zoledronsav Teva Pharma hatása több, mint egy évig tarthat, és kezelőorvosa tájékoztatja Önt, ha újra kezelésre lesz szüksége.

Kezelőorvosa tanácsolhatja Önnek, hogy a Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma egyidejű bevétele étellel és itallal

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

Ha kihagyta a Zoledronsav Teva Pharma egy adagját

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

Mielőtt abbahagyja a Zoledronsav Teva Pharma kezelést

Ha azon gondolkodik, hogy abbahagyja a Zoledronsav Teva Pharma kezelést, kérjük, menjen el a következő megbeszélte időpontra, és beszélje ezt meg kezelőorvosával. Kezelőorvosa tanácsot ad Önnek, és eldönti, mennyi ideig kell kapja a Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma következő adagjainál csökken.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

A szájüregben és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregben vagy az állkapocsban, váladékozás, zsibbadás vagy elnehezülés érzés az állkapocsban vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei

lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha a Zoledronsav Teva Pharma-kezelés ideje alatt vagy a kezelés leállítása után ilyen tüneteket észlel.

Vesebetegségek (pl. csökkent vizeletürítés) jelentkezhetnek. Kezelőorvosának a Zoledronsav Teva Pharma minden egyes adagja előtt vérvizsgálatot kell végeznie az Ön veseműködésének ellenőrzésére. Fontos, hogy néhány órával a Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma-nak 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, duzzanat és/vagy fájdalom az infúzió beadásának helyén.

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél 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 Pharma-t tárolni?

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

- A dobozon és az infúziós zsákon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- Az infúziós zsák felnyitása után a 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 Pharma?

- 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 Pharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zoledronsav Teva Pharma tiszta, színtelen oldat. Védőfóliával 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 kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.
H-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 Pharma Belgium N.V./S.A./AG
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 Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien

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

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
+358 20 180 5900 Sími: +44 1323 501 111

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα

Sverige

Teva Sweden AB

Τηλ: +30 210 72 79 099

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā

Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1323 501 111

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hogyan kell előkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Teva Pharma-t?

- A Zoledronsav Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma-t?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az infúziós zsákon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- Az infúziós zsák felnyitása után a 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.