

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg zoledronsavat, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg, tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

Fehér vagy csaknem fehér por és tiszta, színtelen oldószer.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknek a Zometa-t csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember írhatja fel és adhatja be. A Zometa-val kezelt betegeknek oda kell adni a betegájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető kártyát.

Adagolás

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

Felnőttek és idősek

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav 3–4 hetenként.

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

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

A TIH kezelése

Felnőttek és idősek

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

Vesekárosodás

TIH:

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

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

Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztatikus csontelváltozásokban szenvedő betegek Zometa-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumkreatinin-szintet és a kreatinin-clearance-et. A kreatinin-clearance a Cockcroft–Gault-képlet segítségével számolható ki a szérumkreatininből. A Zometa nem javasolt azon betegek számára, akiknek a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásuk volt (aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance < 30 ml/perc). A Zometa klinikai vizsgálataiban kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumkreatinin-szintje meghaladta a 265 µmol/l vagy 3 mg/dl értéket.

Azon csontmetasztázisokban szenvedő betegek esetében, akiknek a kezelés megkezdése előtt enyhe, közepes fokú vesekárosodásuk volt – aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance 30–60 ml/perc – a következő Zometa-adagok javasoltak (lásd még 4.4 pont):

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Javasolt Zometa-dózis*
> 60	4,0 mg zoledronsav
50–60	3,5 mg* zoledronsav
40–49	3,3 mg* zoledronsav
30–39	3,0 mg* zoledronsav

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

A kezelés megkezdését követően a Zometa minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérumkreatinin-szintet, és a veseműködés romlása esetén a kezelést fel kell függeszteni. A klinikai vizsgálatokban a vesefunkció romlását az alábbiak jelentették:

- normál kiindulási kreatininszintű (< 1,4 mg/dl vagy < 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 0,5 mg/dl vagy 44 µmol/l;
- kóros kiindulási kreatininszintű (> 1,4 mg/dl vagy > 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 1 mg/dl vagy 88 µmol/l.

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A feloldott és 100 ml-ben tovább hígított (lásd 6.6 pont) Zometa 4 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz-t egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

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

Útmutatás a Zometa csökkentett adagjainak az elkészítéséhez

Szívja fel a porból készült oldat (4 mg/5 ml) megfelelő mennyiségét, szükség szerint:

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

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

Az elkészített Zometa-oldatot nem szabad kalciumot vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó infúziós oldattal, mint például Ringer-laktát-oldattal keverni, és külön infúziós szereléken át kell beadni.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megfontolások

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

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrálását kerülni kell.

A hypercalcaemiával kapcsolatos standard metabolikus paraméterek, mint a szérumkalcium-, szérumfoszfát- és szérummagnézium-szint a Zometa-kezelés megkezdése után gondosan ellenőrizendők. Ha hypocalcaemia, hypophosphataemia vagy hypomagnesaemia lép fel, rövid távú kiegészítő kezelésre lehet szükség. A kezeletlen hypercalcaemiás betegek vesefunkciója általában bizonyos mértékben károsodott, ezért megfontolandó a vesefunkció gondos monitorozása.

A Zometa ugyanazt a hatóanyagot tartalmazza, mint ami az Aclasta-ban van (zoledronsav). A Zometa-val kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg Aclasta-val vagy bármilyen más biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen szerek kombinált hatásai nem ismertek.

Vesekárosodás

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

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

A Zometa-kezeléssel kapcsolatban is beszámoltak vesekárosodásról. A dehidráció, ill. a kezelés előtt fennálló vesekárosodás, a Zometa és más biszfoszfonátok többszörös kezelési ciklusa, valamint más nefrotoxikus gyógyszerek alkalmazása olyan tényezők, melyek hozzájárulhatnak a vesefunkció romlásához. Habár a 4 mg-os zoledronsav adag 15 percnél hosszabb idejű beadásával a kockázat csökkentett, vesekárosodás így is bekövetkezhet. A 4 mg zoledronsav kezdő adagjának vagy egyszeri adagjának alkalmazása után vesekárosodásról, veseelégtelenségig történő progresszióról, illetve

dialízisről számoltak be. Néhány beteg esetében szérumkreatininszint-emelkedés is előfordult a csontrendszeret érintő események prevenciójára adott Zometa ajánlott dózisainak krónikus alkalmazásakor, habár sokkal ritkábban.

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

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

Májelégtelenség

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

Osteonecrosis

Állkapocs osteonecrosis

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran számoltak be állkapocs osteonecrosisról (ONJ) Zometa-t kapó betegeknél. A forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalat és a szakirodalom azt mutatja, hogy gyakrabban számolnak be ONJ-ről a daganat típusától függően (előrehaladott emlőrák, myeloma multiplex). Egy vizsgálatban igazolták, hogy az ONJ gyakrabban jelent meg myelomában szenvedő betegeknél, mint más daganatos megbetegedések esetén (lásd 5.1 pont).

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

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

- A biszfoszfónátok hatékonysága (a nagyon hatékony vegyületek esetében nagyobb a kockázat), a beadási mód (a parenterális beadás esetében nagyobb a kockázat) és a biszfoszfónát kumulatív dózisa.
- Tumor, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és fej sugárterápiája, kortikoszteroidok.
- Fogbetegség az anamnézisben, gyenge szájhygiéne, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások (pl. foghúzások) és rosszul illeszkedő protézis.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezenek minden, a Zometa-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, vagy nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad végezni, és kerülni kell a zoledronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot. Azon betegek esetében, akiknek a biszfoszfónát kezelés alatt állkapocs osteonecrosis alakul ki, a szájsebészeti beavatkozás ronthatja az állapotot. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy amennyiben fogászati

beavatkozásra van szükség, a biszfoszfonát kezelés megszakítása csökkenti-e az állkapocs osteonecrosis kockázatát.

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

Más anatómiai lokalizációk osteonecrosis

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

Ezenkívül egyéb helyek, mint a csípő és a femur osteonecrosisának egyes eseteit is jelentették, főleg Zometa-val kezelt felnőtt daganatos betegeknél.

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követően súlyos és esetenként a munkavégzést akadályozó csont-, ízületi és/vagy izomfájdalomról számoltak be a Zometa-val kezelt betegek esetében. Azonban ezek a bejelentések nem voltak gyakoriak. A tünetek megjelenéséig eltelt idő a kezelés megkezdésétől számított egy nap – több hónap között változott. A legtöbb beteg tünete enyhült, miután a kezelést abbahagyták. A betegek egy részében a tünetek visszatértek a Zometa vagy más biszfoszfonát újbóli alkalmazásának hatására.

A femur atípusos törései

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

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

Hypocalcaemia

Hypocalcaemiát jelentettek Zometa-val kezelt betegeknél. A súlyos hypocalcaemia eseteihez kapcsolódóan szívritmuszavarokat és neurológiai mellékhatásokat (beleértve a convulsiókat, hypaesthesiát és tetaniát is) jelentettek. Kórházi ápolást igénylő súlyos hypocalcaemia eseteit jelentették. Egyes esetekben a hypocalcaemia életveszélyes lehet (lásd 4.8 pont). Óvatosság ajánlott, ha a Zometa-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek ismertén hypocalcaemiát okoznak, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát eredményez (lásd 4.5 pont). A Zometa-kezelés megkezdése előtt a szérumkalcium-szintet meg kell mérni, és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A betegeket megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesíteni.

A Zometa nátriumot tartalmaz

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ha azonban a beadás előtti Zometa hígítása konyhasó oldattal (0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldat) történik, akkor a nátrium dózisa nagyobb lehet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatokban a Zometa-t az általánosan használt daganatgátló szerekkel, diuretikumokkal, antibiotikumokkal és fájdalomcsillapítókkel adták együtt anélkül, hogy klinikailag megállapítható interakciókat észleltek volna. A zoledronsav alig kötődik plazmafehérjékhez és *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket sem (lásd 5.2 pont), de erre vonatkozó klasszikus klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Biszfoszfonátok aminoglikozidokkal, kalcitoninnal vagy kacsdiuretikumokkal történő együttadása esetén óvatosság ajánlott, mert ezen hatóanyagcsoportok tagjai additív hatásúak lehetnek és a kelleténél tartósabb, alacsonyabb szérumkalcium-szintet eredményezhetnek (lásd 4.4 pont).

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

Myeloma multiplexes betegekben a vesekárosítás kockázata megnőhet, ha a Zometa-t talidomiddal adják együtt.

Zometa és anti-angiogen gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mivel ezen gyógyszerek együttes alkalmazásakor az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) gyakoribb előfordulását tapasztalták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a zoledronsav tekintetében. Az állatokon végzett kísérleteknél a zoledronsav reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Zometa-t a terhesség ideje alatt nem ajánlott alkalmazni. A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést.

Szoptatás

Nem ismeretes, vajon a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Zometa ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A zoledronsav szülő és F1-generáció fertilitására gyakorolt, potenciális mellékhatásait patkányoknál értékelték. Az eredmény fokozott farmakológiai hatásokat mutatott, amelyek vélhetően a vegyületnek a csontrendszeri kalcium-metabolizációt gátló hatásával függnének össze, mely az ellés körüli időszakban hypocalcaemiát, ami biszfoszfonát csoport hatás, valamint dystociát és a vizsgálat korai befejezését eredményezte. Így ezek az eredmények eleve kizárták a zoledronsav humán fertilitásra gyakorolt pontos hatásának a meghatározását.

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

Az olyan mellékhatások, mint a szédülés és a somnolencia befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért a Zometa alkalmazása mellett gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak óvatosan lehet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Zometa alkalmazását követő 3 napon belül gyakran számoltak be egy akut fázis reakcióról, melynek tünetei közé tartozik a csontfájdalom, láz, fáradtság, arthralgia, myalgia, hidegrázás és az arthritis, bekövetkező ízületi duzzanattal. Ezek a tünetek rendszerint néhány napon belül elmúlnak (lásd a kiválasztott mellékhatások leírását).

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat

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

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hányinger, hányás, csökkent étvágy
Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Viszketés, bőrkiütés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), izzadákonyság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
Nem gyakori:	Izomgörcsök, az állkapocs osteonecrosis
Nagyon ritka	A külső hallójárat és egyéb anatómiai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosis (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Vesekárosodás
Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
Nem ismert:	tubulointerstitialis nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, rossz közérzet és kipirulás)
Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, testtömeg-növekedés, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszintjének emelkedése, hypocalcaemia
Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Vesekárosodás

A Zometa-val összefüggésben veseműködési zavarról számoltak be. Egy előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszerét érintő eseményeinek megelőzését célzó Zometa-regisztrációs-vizsgálatból gyűjtött biztonsági adatok összesített elemzésében a Zometa-kezeléssel várhatóan kapcsolatba hozható vesekárosodás nemkívánatos események (mellékhatások) gyakorisága a következőképpen alakult: myeloma multiplex (3,2%), prosztaták (3,1%), mellrák (4,3%), tüdő- és más szolid tumorok (3,2%). A veseműködés romlásának lehetőségét esetlegesen növelő tényezők közé tartozik a dehydratio, a már meglévő vesekárosodás, a Zometa vagy egyéb biszfoszfonátok több cikluson keresztül történő alkalmazása, valamint a nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazása vagy az aktuálisan ajánlottól rövidebb infúziós időtartam. A 4 mg zoledronsav kezdő dózisa vagy egy egyszeri dózis után a betegeknél a veseműködés romlásáról, veseelégtelenségig történő progresszióról és dialízisről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Az állkapocs osteonecrosis

Túlnyomórészt a csont reszorpcióját gátló gyógyszerekkel, például Zometa-val kezelt daganatos betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be (lásd 4.4 pont). Közülük sok beteg

kemoterápiát és kortikoszteroidokat is kapott, és esetükben helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist. A jelentett esetek legtöbbje foghúzáson, vagy más szájszészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott.

Pitvarfibrilláció

Egy 3 évig tartó randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban, amely az évenként egyszeri 5 mg zoledronsav placebóhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát értékelte a postmenopausális osteoporosis (PMO) kezelése során, a pitvarfibrilláció teljes előfordulási gyakorisága 2,5% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 96), és 1,9% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 75). A súlyos nemkívánatos pitvarfibrilláció események aránya 1,3% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 51), és 0,6% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 22). Az ebben a vizsgálatban észlelt aránytalanságot más, zoledronsavval végzett vizsgálatokban nem észlelték, beleértve azt is, amelyben a Zometa 4 mg-ot (zoledronsavat) 34-hetente adták onkológiai betegeknél. A pitvarfibrillációnak az ebben az egyetlen klinikai vizsgálatban észlelt emelkedett előfordulási gyakorisága mögött álló mechanizmus nem ismert.

Akut fázis reakció

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

Atípusos femur-törések

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

Hypocalcaemiával összefüggő mellékhatások

A hypocalcaemia egy fontos azonosított kockázat a Zometa elfogadott indikációiban. Mind a klinikai vizsgálati, mind a forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése alapján elegendő bizonyíték van annak alátámasztására, hogy a Zometa-kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között összefüggés van. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – görcsök, hypoaesthesia és tetánia – közötti összefüggésre is (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Zometa akut túlادagolásával kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott. Legfeljebb 48 mg-os zoledronsav-dózisok tévedésből történő alkalmazásáról számoltak be. Gondosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik az ajánlottól nagyobb adagokat kaptak (lásd 4.2 pont), mivel vesekárosodást (beleértve a veseelégtelenséget is) és a szérumelektrolit-szintek (köztük a kalcium, foszfor és magnézium) eltéréseit észlelték. Hypocalcaemia esetén kalcium-glükonát-infúziókat kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonátok, ATC kód:

A zoledronsav a biszfoszfonátok hatóanyagcsaládba tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységének gátlószere.

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

A csontreszorpciót erősen gátló hatása mellett a zoledronsav számos daganatellenes hatással is rendelkezik, amelyek hozzájárulnak a csontmetasztázisok kezelésében elért hatékonyságához. Preklinikai vizsgálatokban az alábbi tulajdonságait mutatták ki:

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

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

Az első, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban prostatacarcinomás betegekben a 4 mg zoledronsavat placebóval hasonlították össze, a csontrendszeret érintő események (Skeletal Related Events, SREs) prevencióját vizsgálva. A 4 mg zoledronsav a placebóval szemben szignifikánsan csökkentette a legalább egy, csontrendszeret érintő eseményt (SRE) elszenvedő betegek arányát, > 5 hónappal megnyújtotta az első SRE megjelenésének medián idejét, és csökkentette az egy betegre egy év alatt jutó események incidenciáját – a skeletalis morbiditási rátát. A multiplex eseményanalízis a 4 mg zoledronsav-csoportban 36%-os rizikócsökkenést mutatott az SRE bekövetkeztének tekintetében a placebóhoz viszonyítva. A 4 mg zoledronsavval kezelt betegek fájdalom növekedése kisebb mértékű volt a placebocsoportban beszámoltakhoz képest, a különbség a 3., 9., 21., és 24. hónapban szignifikánssá vált. Kevesebb 4 mg zoledronsavval kezelt beteg szenvedett patológiás törést is. A kezelés hatása kevésbé volt kifejezett a blastos laesiokat mutató betegekben. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 2. táblázat mutatja.

Egy második, szolid daganatokat (emlő- és prostatacarcinomát nem) felölelő vizsgálatban a 4 mg zoledronsav szignifikánsan csökkentette az SRE-t mutató betegek arányát, > 2 hónappal megnyújtotta az első SRE megjelenésének medián idejét, és csökkentette a skeletalis morbiditási rátát. A multiplex eseményanalízis a 4 mg zoledronsav-csoportban 30,7%-os rizikócsökkenést mutatott az SRE bekövetkeztének tekintetében a placebóhoz viszonyítva. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 3. táblázat mutatja.

2. táblázat A hatásosság eredményei (hormonkezelésben részesülő prostatacarcinomás betegek)

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

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafrakturákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

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

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

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafrakturákat.

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

alatt).
 NÉ Nem érte el.
 NA Nem alkalmazható.

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

4. táblázat A hatásosság eredményei (emlőcarcinomában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Az SRE-s betegek aránya (%)	48	52	37	39	19	24
p-érték	0,198		0,653		0,037	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	376	356	NÉ	714	NÉ	NÉ
p-érték	0,151		0,672		0,026	
Skeletális morbiditási ráta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-érték	0,084		0,614		0,015	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,030		NA		NA	

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafraktúrákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

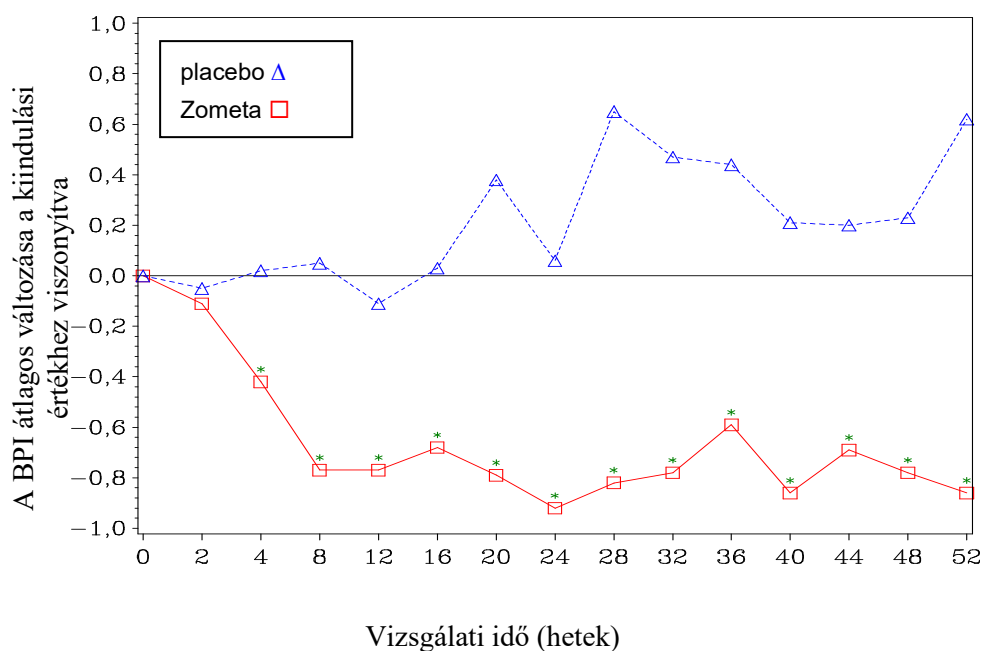
A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőcarcinóma következtében kialakult, bizonyított csontmetasztázisuk volt. A vizsgálatban a 4 mg zoledronsavnak a csontrendszeri érintő eseményekre (SRE) gyakorolt hatását vizsgálták. Az SRE-arány: az SRE-k összes száma (kivéve a hypercalcaemiát, és a korábbi törésekre korrigálva) osztva a teljes kockázati időtartammal. A betegek egy éven keresztül négyhetente 4 mg zoledronsavat vagy placebót kaptak. A betegeket egyenlő arányban sorolták a zoledronsav-kezelést, illetve a placebót kapó csoportokba.

Az SRE arány (esemény/emberév) 0,628 volt a zoledronsav és 1,096 a placebo mellett. Azon betegek aránya, akiknél legalább egy SRE fellépett (hypercalcaemia kivételével) 29,8% volt a zoledronsav-kezelést kapó csoportban, szemben a placebocsoportban mért 49,6%-kal (p=0,003). Az első SRE kialakulásáig eltelt idő mediánértékét a zoledronsav-kezelést kapó csoportban a vizsgálat végéig nem érték el, és az jelentősen hosszabb volt, mint placebo mellett (p=0,007). A 4 mg zoledronsav egy többszörös esemény elemzés alapján 41%-kal csökkentette az SRE-k kialakulásának

kockázatát (kockázat arány=0,59, $p=0,019$) a placebohoz viszonyítva.

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

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



CZOL446EUS122/SWOG vizsgálat

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

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

Klinikai vizsgálati eredmények a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében

Tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a zoledronsav csökkenti a szérumkalcium-szintet és a vizelettel történő kalciumürítést. Az I. fázisú dóziskereső vizsgálatban enyhe vagy közepesen súlyos TIH-ben szenvedő betegeknél a hatásos adag az 1,2–2,5 mg-os dózistartományban volt.

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

5. táblázat A komplett választadók arányai a kombinált TIH vizsgálatokban

	4. nap	7. nap	10. nap
4 mg zoledronsav (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronsav (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronát 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-értékek a pamidronáttal összehasonlítva.			

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Az intravénás zoledronsav súlyos osteogenesis imperfectában (I-es, III-as és IV-es típus) gyermekek és serdülők (1-17 éves) esetén mutatott hatását intravénás pamidronáthoz hasonlították egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatban, terápiás csoportonként sorrendben 74 és 76 betegnél. A vizsgálat kezelési periódusa 12 hónap volt, amit egy 4–9 hetes szűrési periódus előzött meg, melynek során legalább 2 hétig D-vitamin- és elemi kalciumpótlást kaptak. A klinikai program során az 1 – < 3 éves betegek háromhavonta 0,025 mg/ttkg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,35 mg-os egyszeri maximális dózisban) és a 3–17 éves betegek háromhavonta 0,05 mg/ttkg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,83 mg-os egyszeri maximális dózisban). Kiterjesztéses vizsgálatot végeztek annak érdekében, hogy megállapítsák az évente egyszer vagy kétszer adagolt zoledronsav hosszú távú felhasználásának biztonságosságát mind általános szempontból, mind a veseműködésre gyakorolt hatás szempontjából. A 12 hónapig tartó kiterjesztéses időszakban olyan gyermekeket kezeltek, akik az alapvizsgálatban már részesültek egy éven keresztül zoledronsav- vagy pamidronát-kezelésben.

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

megnehezíti az a tény, hogy a súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő betegekben már a kórfolyamat következtében is gyakori a törések előfordulása.

Az ebben a populációban tapasztalt mellékhatások típusai hasonlóak voltak azokhoz a reakciókhoz, melyeket korábban a csontrendszert érintő előrehaladott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő felnőttek esetén már megfigyeltek (lásd 4.8 pont). Az előfordulási gyakoriság szerint csoportosított mellékhatásokat a 6. táblázat szemlélteti. A következő egyezményes besorolás a használatos: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

6. táblázat Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegekben megfigyelt mellékhatások¹

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

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

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetén a zoledronsav-kezelés fokozottabb kockázatot jelent az akut fázis reakció, a hypocalcaemia és az ismeretlen eredetű tachycardia kialakulására, mint a pamidronát-kezelés, de ez a különbség ismételt infúziót követően csökkent.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a zoledronsav vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében és előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

A zoledronsav-infúzió megkezdését követően a zoledronsav plazmakoncentrációja gyorsan emelkedett és elérte a csúcskoncentrációt az infúzió alkalmazásának befejeztével, ezt gyors csökkenés követte a csúcskoncentráció $< 10\%$ -ára (4 óra múlva), majd $< 1\%$ -ára (24 óra múlva), majd a zoledronsav második, 28. napi infúzióját megelőzően a csúcskoncentráció $0,1\%$ -át nem meghaladó igen kis koncentrációjú, hosszú időszak következett.

Az intravenásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féléletidő $t_{1/2\alpha}$ 0,24 és $t_{1/2\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féléletidő, $t_{1/2\gamma}$ pedig 146 óra. A zoledronsav a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. A zoledronsav nem metabolizálódik, változatlanul ürül ki a vesén keresztül. Az első 24 órában a bevitt adag $39 \pm 16\%$ -a ürül ki a vizelettel, míg a többi elsősorban a csontszövethez kötődik. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel és kerül a szisztémás keringésbe, majd a vesén keresztül ürül ki. A teljes test clearance $5,04 \pm 2,5$ l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtölegetől. Az infúziós idő 5-ről 15 percre történő növelése a zoledronsav-koncentráció 30%-os csökkenését okozta az infúzió végére, de a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékre nem volt hatása.

Miként más biszfoszfónát esetén, a zoledronsav farmakokinetikai paraméterei is erős egyéni variációt mutattak.

A zoledronsavra vonatkozóan nincs farmakokinetikai adat a hypercalcaemiás, vagy májelégtelenségben szenvedő betegek esetén. A zoledronsav *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket, nem mutat biotranszformációt, és állatkísérleteknél az alkalmazott adagok kevesebb mint 3%-a volt kimutatható a székletben, arra utalva, hogy a májfunkciónak nincs lényeges szerepe a zoledronsav farmakokinetikájában.

A zoledronsav vese clearance-e korrelációt mutatott a kreatinin-clearance-szel, a vese-clearance a kreatinin-clearance értékének $75 \pm 33\%$ -a; 64 daganatos betegben vizsgálva ez átlagosan 84 ± 29 ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Betegcsoportos vizsgálatok szerint a 20 ml/perc (súlyos vesekárosodás) vagy 50 ml/perc (mérsékelt fokú vesekárosodás) kreatinin-clearance-ű betegeket a 84 ml/perc kreatinin-clearance értékűekkel összehasonlítva, a megfelelő zoledronsav-clearance-értékek 37%, ill. 72%-on várhatók. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) vonatkozóan csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésünkre.

Egy *in vitro* vizsgálatban a zoledronsav alacsony affinitást mutatott a humán vér alakos elemeihez, a 30 ng/ml-től 5000 ng/ml-ig terjedő koncentrációkban 0,59-es átlagos vér/plazma koncentrációs aránnyal. A plazmafehérje-kötődés alacsony, a nem kötött frakció a 2 ng/ml zoledronsav mellett mért 60%-tól 2000 ng/ml zoledronsav mellett mért 77%-ig terjed.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás

A legmagasabb nem letális egyszeri intravénás adag 10 mg/ttkg volt egérnél és 0,6 mg/ttkg patkánynál.

Szubkrónikus és krónikus toxicitás

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

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

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

Reprodukciós toxicitás

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

Mutagenitás és karcinogenitás

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Port tartalmazó injekciós üveg: mannit
nátrium-citrát
Oldószeres ampulla: injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az esetleges inkompatibilitások elkerülése végett a feloldással kapott Zometa-oldat 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid- vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldattal hígítandó.

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Feloldás és hígítás után: Mikrobiológiai szempontból a feloldott és hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2 °C–8 °C között tárolva. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az oldatos infúzió feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Port tartalmazó injekciós üveg: 6 ml-es szintelen, I. típusú injekciós üveg (Ph. Eur.).

Oldószer ampulla: 5 ml-es szintelen ampulla.

1 vagy 4 db injekciós üveget és 1 vagy 4 db injekcióhoz való vizet tartalmazó ampullát tartalmazó egységcsomag.

10 db injekciós üveget és injekcióhoz való vizet tartalmazó ampullát (10 csomag 1+1) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A port először a mellékelt, 5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó ampulla felhasználásával kell feloldani. A feloldásnak teljes mértékűnek kell lennie mielőtt az oldat felhasználásra kerülne. A feloldással kapott oldat szükség szerinti mennyisége ezt követően tovább hígítandó 100 ml kalciummentes infúziós (0,9%-os (m/v) nátrium-klorid vagy 5%-os (m/v) glükóz) oldattal.

A Zometa kezelésével kapcsolatos további információk, köztük a csökkentett adagok elkészítésére vonatkozó útmutatás a 4.2 pontban található.

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

Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni.

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/001-003

9. AZ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001.március 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006.március 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 ml-nyi koncentrátum 4 mg zoledronsavat, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg, tartalmaz injekciós üvegenként..

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Tiszta és színtelen oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknak a Zometa-t csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember írhatja fel és adhatja be. A Zometa-val kezelt betegeknak oda kell adni a betegájékoztatót és a betegeknak szóló emlékeztető kártyát.

Adagolás

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

Felnőttek és idősek

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav 3–4 hetenként.

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

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

A TIH kezelése

Felnőttek és idősek

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

Vesekárosodás

TIH:

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

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

Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztatikus csontelváltozásokban szenvedő betegek Zometa-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumkreatinin-szintet és a kreatinin-clearance-et. A kreatinin-clearance a Cockcroft–Gault-képlet segítségével számolható ki a szérumkreatininből. A Zometa nem javasolt azon betegek számára, akiknek a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásuk volt (aminek az e populációra vonatkozó definíciója:

kreatinin-clearance < 30 ml/perc). A Zometa klinikai vizsgálataiban kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumkreatinin-szintje meghaladta a 265 µmol/l vagy 3 mg/dl értéket.

Azon csontmetasztázisokban szenvedő betegek esetében, akiknek a kezelés megkezdése előtt enyhe, közepes fokú vesekárosodásuk volt – aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance 30–60 ml/perc – a következő Zometa-adagok javasoltak (lásd még 4.4 pont):

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Javasolt Zometa-dózis*
> 60	4,0 mg zoledronsav
50–60	3,5 mg* zoledronsav
40–49	3,3 mg* zoledronsav
30–39	3,0 mg* zoledronsav

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

A kezelés megkezdését követően a Zometa minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérumkreatinin-szintet, és a veseműködés romlása esetén a kezelést fel kell függeszteni. A klinikai vizsgálatokban a vesefunkció romlását az alábbiak jelentették:

- normál kiindulási kreatininszintű (< 1,4 mg/dl vagy < 124 µmol/l) betegek esetében, ha, a növekedés 0,5 mg/dl vagy 44 µmol/l;
- kóros kiindulási kreatininszintű (> 1,4 mg/dl vagy > 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 1 mg/dl vagy 88 µmol/l.

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

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

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

Útmutatás a Zometa csökkentett adagjainak az elkészítéséhez

Szívja fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét, szükség szerint:

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

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

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megfontolások

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

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrálását kerülni kell.

A hypercalcaemiával kapcsolatos standard metabolikus paraméterek, mint a szérumkalcium-, szérumfoszfát- és szérummagnézium-szint a Zometa-kezelés megkezdése után gondosan ellenőrizendők. Ha hypocalcaemia, hypophosphataemia vagy hypomagnesaemia lép fel, rövid távú kiegészítő kezelésre lehet szükség. A kezeletlen hypercalcaemiás betegek vesefunkciója általában bizonyos mértékben károsodott, ezért megfontolandó a vesefunkció gondos monitorozása.

A Zometa ugyanazt a hatóanyagot tartalmazza, mint ami az Aclasta-ban van (zoledronsav). A Zometa-val kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg Aclasta-val vagy bármilyen más biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen szerek kombinált hatásai nem ismertek.

Vesekárosodás

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

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

A Zometa-kezeléssel kapcsolatban is beszámoltak vesekárosodásról. A dehidráció, ill. a kezelés előtt fennálló vesekárosodás, a Zometa és más biszfoszfonátok többszörös kezelési ciklusa, valamint más nefrotoxikus gyógyszerek alkalmazása olyan tényezők, melyek hozzájárulhatnak a vesefunkció romlásához. Habár a 4 mg-os zoledronsav-adag 15 percnél hosszabb idejű beadásával a kockázat csökkentett, vesekárosodás így is bekövetkezhet. A 4 mg zoledronsav kezdő adagjának vagy egyszeri adagjának alkalmazása után vesekárosodásról, veseelégtelenségig történő progresszióról, illetve

dialízisről számoltak be. Néhány beteg esetében szérumkreatininszint-emelkedés is előfordult a csontrendszert érintő események prevenciójára adott Zometa ajánlott dózisainak krónikus alkalmazásakor, habár sokkal ritkábban.

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

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

Májelégtelenség

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

Osteonecrosis

Állkapocs osteonecrosis

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran számoltak be állkapocs osteonecrosisról (ONJ) Zometa-t kapó betegeknél. A forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalat és a szakirodalom azt mutatja, hogy gyakrabban számolnak be ONJ-ről a daganat típusától függően (előrehaladott emlőrák, myeloma multiplex). Egy vizsgálatban igazolták, hogy az ONJ gyakrabban jelent meg myelomában szenvedő betegeknél, mint más daganatos megbetegedések esetén (lásd 5.1 pont).

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

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

- A biszfoszfonátok hatékonysága (a nagyon hatékony vegyületek esetében nagyobb a kockázat), a beadási mód (a parenterális beadás esetében nagyobb a kockázat) és a biszfoszfonát kumulatív dózisa.
- Tumor, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és fej sugárterápiája, kortikoszteroidok.
- Fogbetegség az anamnézisben, gyenge szájhygiéne, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások (pl. foghúzások) és rosszul illeszkedő protézis

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezenek minden, a Zometa-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, vagy nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad végezni, és kerülni kell a zoledronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot. Azon betegek esetében, akiknek a biszfoszfonát kezelés alatt állkapocs osteonecrosis alakul ki, a szájsebészeti beavatkozás ronthatja az állapotot. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy amennyiben fogászati

beavatkozásra van szükség, a biszfoszfonát kezelés megszakítása csökkenti-e az állkapocs osteonecrosis kockázatát.

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

Más anatómiai lokalizációk osteonecrosis

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

Ezenkívül egyéb helyek, mint a csípő és a femur osteonecrosisának egyes eseteit is jelentették, főleg Zometa-val kezelt felnőtt daganatos betegeknél.

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követően súlyos és esetenként a munkavégzést akadályozó csont-, ízületi és/vagy izomfájdalomról számoltak be a Zometa-val kezelt betegek esetében. Azonban ezek a bejelentések nem voltak gyakoriak. A tünetek megjelenéséig eltelt idő a kezelés megkezdésétől számított egy nap – több hónap között változott. A legtöbb beteg tünete enyhült, miután a kezelést abbahagyták. A betegek egy részében a tünetek visszatértek a Zometa vagy más biszfoszfonát újbóli alkalmazásának hatására.

A femur atípusos törései

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

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

Hypocalcaemia

Hypocalcaemiát jelentettek Zometa-val kezelt betegeknél. A súlyos hypocalcaemia eseteihez kapcsolódóan szívritmuszavarokat és neurológiai mellékhatásokat (beleértve a convulsiókat, hypaesthesiát és tetaniát is) jelentettek. Kórházi ápolást igénylő súlyos hypocalcaemia eseteit jelentették. Egyes esetekben a hypocalcaemia életveszélyes lehet (lásd 4.8 pont). Óvatosság ajánlott, ha a Zometa-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek ismertén hypocalcaemiát okoznak, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát eredményez (lásd 4.5 pont). A Zometa-kezelés megkezdése előtt a szérumkalcium-szintet meg kell mérni, és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A betegeket megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesíteni.

A Zometa nátriumot tartalmaz

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ha azonban a beadás előtti Zometa hígítása konyhasó oldattal (0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldat) történik, akkor a nátrium dózisa nagyobb lehet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatokban a Zometa-t az általánosan használt daganatgátló szerekkel, diuretikumokkal, antibiotikumokkal és fájdalomcsillapítókkal adták együtt anélkül, hogy klinikailag megállapítható interakciókat észleltek volna. A zoledronsav alig kötődik plazmafehérjékhez és *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket sem (lásd 5.2 pont), de erre vonatkozó klasszikus klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Biszfoszfonátok aminoglikozidokkal, kalcitoninnal vagy kacsdiuretikumokkal történő együttadása esetén óvatosság ajánlott, mert ezen hatóanyagcsoportok tagjai additív hatásúak lehetnek és a kelleténél tartósabb, alacsonyabb szérumkalcium-szintet eredményezhetnek (lásd 4.4 pont).

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

Myeloma multiplexes betegekben a vesekárosítás kockázata megnőhet, ha a Zometa-t talidomiddal adják együtt.

Zometa és anti-angiogen gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mivel ezen gyógyszerek együttes alkalmazásakor az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) gyakoribb előfordulását tapasztalták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a zoledronsav tekintetében. Az állatokon végzett kísérleteknél a zoledronsav reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Zometa-t a terhesség ideje alatt nem ajánlott alkalmazni. A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést.

Szoptatás

Nem ismeretes, vajon a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Zometa ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A zoledronsav szülő és F1-generáció fertilitására gyakorolt, potenciális mellékhatásait patkányoknál értékelték. Az eredmény fokozott farmakológiai hatásokat mutatott, amelyek vélhetően a vegyületnek a csontrendszeri kalcium-metabolizációt-gátló hatásával függnek össze, mely az ellés körüli időszakban hypocalcaemiát, ami biszfoszfonát csoport hatás, valamint dystociát és a vizsgálat korai befejezését eredményezte. Így ezek az eredmények eleve kizárták a zoledronsav humán fertilitásra gyakorolt pontos hatásának a meghatározását.

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

Az olyan mellékhatások, mint a szédülés és a somnolencia befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért a Zometa alkalmazása mellett gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak óvatosan lehet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Zometa alkalmazását követő 3 napon belül gyakran számoltak be egy akut fázis reakcióról, melynek tünetei közé tartozik a csontfájdalom, láz, fáradtság, arthralgia, myalgia, hidegrázás és az arthritis, bekövetkező ízületi duzzanattal. Ezek a tünetek rendszerint néhány napon belül elmúlnak (lásd a kiválasztott mellékhatások leírását).

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

1. táblázat

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

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

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Hányinger, hányás, csökkent étvágy
Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Viszketés, bőrkiütés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), izzadákonyság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
Nem gyakori:	Izomgörcsök, az állkapocs osteonecrosis
Nagyon ritka	A külső hallójárat és egyéb anatómiai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosis (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori:	Vesekárosodás
Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
Nem ismert:	tubulointerstitialis nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, rossz közérzet és kipurulás)
Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, testtömeg-növekedés, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszintjének emelkedése, hypocalcaemia
Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

Kiválasztott mellékhatások leírása:

Vesekárosodás

A Zometa-val összefüggésben veseműködési zavarról számoltak be. Egy előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzését célzó Zometa-regisztrációs-vizsgálatból gyűjtött biztonsági adatok összesített elemzésében a Zometa-kezeléssel várhatóan kapcsolatba hozható vesekárosodás nemkívánatos események (mellékhatások) gyakorisága a következőképpen alakult: myeloma multiplex (3,2%), prosztatarák (3,1%), mellrák (4,3%), tüdő és más szolid tumorok (3,2%). A veseműködés romlásának lehetőségét esetlegesen növelő tényezők közé tartozik a dehydratio, a már meglévő vesekárosodás, a Zometa vagy egyéb biszfoszfonátok több cikluson keresztül történő alkalmazása, valamint a nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazása vagy az aktuálisan ajánlottnál rövidebb infúziós időtartam. A 4 mg zoledronsav kezdő dózisa vagy egy egyszeri dózis után a betegeknél a veseműködés romlásáról, veseelégtelenségig történő progresszióról és dialízisről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Az állkapocs osteonecrosis

Túlnyomórészt a csont reszorpcióját gátló gyógyszerekkel, például Zometa-val kezelt daganatos betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be (lásd 4.4 pont). Közülük sok beteg

kemoterápiát és kortikoszteroidokat is kapott, és esetükben helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist. A jelentett esetek legtöbbje foghúzáson, vagy más szájszészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott.

Pitvarfibrilláció

Egy 3 évig tartó randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban, amely az évenként egyszeri 5 mg zoledronsav placebóhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát értékelte a postmenopausális osteoporosis (PMO) kezelése során, a pitvarfibrilláció teljes előfordulási gyakorisága 2,5% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 96), és 1,9% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 75). A súlyos nemkívánatos pitvarfibrilláció események aránya 1,3% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 51), és 0,6% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 22). Az ebben a vizsgálatban észlelt aránytalanságot más, zoledronsavval végzett vizsgálatokban nem észlelték, beleértve azt is, amelyben a Zometa 4 mg-ot (zoledronsavat) 34-hetente adták onkológiai betegeknél. A pitvarfibrillációnak az ebben az egyetlen klinikai vizsgálatban észlelt emelkedett előfordulási gyakorisága mögött álló mechanizmus nem ismert.

Akut fázis reakció

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

Atípusos femur-törések

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

Hypocalcaemiával összefüggő mellékhatások

A hypocalcaemia egy fontos azonosított kockázat a Zometa elfogadott indikációiban. Mind a klinikai vizsgálati, mind a forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése alapján elegendő bizonyíték van annak alátámasztására, hogy a Zometa-kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között összefüggés van. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – convulsiók, hypaesthesia és tetánia – közötti összefüggésre is (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Zometa akut túlادagolásával kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott. Legfeljebb 48 mg-os zoledronsav-dózisok tévedésből történő alkalmazásáról számoltak be. Gondosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik az ajánlottól nagyobb adagokat kaptak (lásd 4.2 pont), mivel vesekárosodást (beleértve a veseelégtelenséget is) és a szérumelektrolit-szintek (köztük a kalcium, foszfor és magnézium) eltéréseit észlelték. Hypocalcaemia esetén kalcium-glükonát-infúziókat kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfónátok, ATC kód:

A zoledronsav a biszfoszfonátok hatóanyagcsaládba tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységének gátlószere.

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

A csontreszorpciót erősen gátló hatása mellett a zoledronsav számos daganatellenes hatással is rendelkezik, amelyek hozzájárulnak a csontmetasztázisok kezelésében elért hatékonyságához. Preklinikai vizsgálatokban az alábbi tulajdonságait mutatták ki:

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

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

Az első, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban prostatacarcinomás betegekben a 4 mg zoledronsavat placebóval hasonlították össze, a csontrendszert érintő események (Skeletal Related Events, SREs) prevencióját vizsgálva. A 4 mg zoledronsav a placebóval szemben szignifikánsan csökkentette a legalább egy, csontrendszert érintő eseményt (SRE) elszenvedő betegek arányát, > 5 hónappal megnyújtotta az első SRE megjelenésének medián idejét, és csökkentette az egy betegre egy év alatt jutó események incidenciáját – a skeletalis morbiditási rátát. A multiplex eseményanalízis a 4 mg zoledronsav-csoportban 36%-os rizikócsökkenést mutatott az SRE bekövetkeztének tekintetében a placebóhoz viszonyítva. A 4 mg zoledronsavval kezelt betegek fájdalom növekedése kisebb mértékű volt a placebocsoportban beszámoltakhoz képest, a különbség a 3., 9., 21., és 24. hónapban szignifikánssá vált. Kevesebb 4 mg zoledronsavval kezelt beteg szenvedett patológiás törést is. A kezelés hatása kevésbé volt kifejezett a blastos laesiokat mutató betegekben. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 2. táblázat mutatja.

Egy második, szolid daganatokat (emlő- és prostatacarcinomát nem) felölelő vizsgálatban a 4 mg zoledronsav szignifikánsan csökkentette az SRE-t mutató betegek arányát, > 2 hónappal megnyújtotta az első SRE megjelenésének medián idejét, és csökkentette a skeletalis morbiditási rátát. A multiplex eseményanalízis a 4 mg zoledronsav-csoportban 30,7%-os rizikócsökkenést mutatott az SRE bekövetkeztének tekintetében a placebóhoz viszonyítva. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 3. táblázat mutatja.

2. táblázat A hatásosság eredményei (hormonkezelésben részesülő prostatacarcinomás betegek)

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

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafraktúrákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

3. táblázat A hatásosság eredményei (szolid tumorok, emlő- és prostatacarcinomát nem felölelve)

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

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafraktúrákat.

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

alatt).
 NÉ Nem érte el.
 NA Nem alkalmazható.

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

4. táblázat A hatásosság eredményei (emlőcarcinomában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Az SRE-s betegek aránya (%)	48	52	37	39	19	24
p-érték	0,198		0,653		0,037	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	376	356	NÉ	714	NÉ	NÉ
p-érték	0,151		0,672		0,026	
Skeletális morbiditási ráta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-érték	0,084		0,614		0,015	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,030		NA		NA	

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafraktúrákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

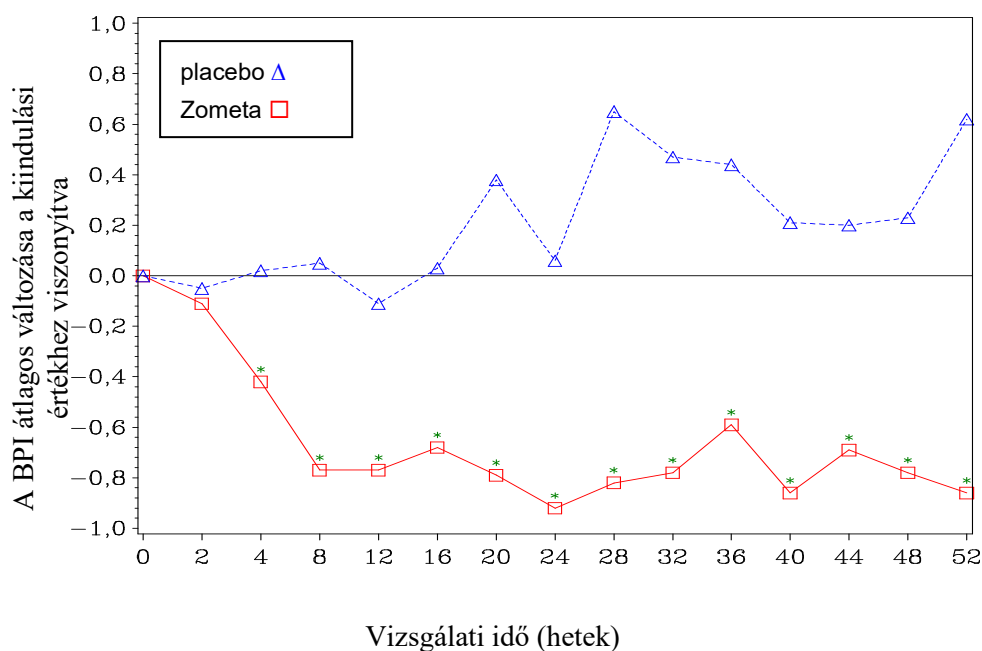
A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőcarcinóma következtében kialakult, bizonyított csontmetasztázisuk volt. A vizsgálatban a 4 mg zoledronsavnak a csontrendszeri érintő eseményekre (SRE) gyakorolt hatását vizsgálták. Az SRE-arány: az SRE-k összes száma (kivéve a hypercalcaemiát, és a korábbi törésekre korrigálva) osztva a teljes kockázati időtartammal. A betegek egy éven keresztül négyhetente 4 mg zoledronsavat vagy placebót kaptak. A betegeket egyenlő arányban sorolták a zoledronsav-kezelést, illetve a placebót kapó csoportokba.

Az SRE arány (esemény/emberév) 0,628 volt a zoledronsav és 1,096 a placebo mellett. Azon betegek aránya, akiknél legalább egy SRE fellépett (hypercalcaemia kivételével) 29,8% volt a zoledronsav-kezelést kapó csoportban, szemben a placebocsoportban mért 49,6%-kal (p=0,003). Az első SRE kialakulásáig eltelt idő mediánértékét a zoledronsav-kezelést kapó csoportban a vizsgálat végéig nem érték el, és az jelentősen hosszabb volt, mint placebo mellett (p=0,007). A 4 mg zoledronsav egy többszörös esemény elemzés alapján 41%-kal csökkentette az SRE-k kialakulásának

kockázatát (kockázat arány=0,59, $p=0,019$) a placebohoz viszonyítva.

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

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



CZOL446EUS122/SWOG vizsgálat

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

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

Klinikai vizsgálati eredmények a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében

Tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a zoledronsav csökkenti a szérumkalcium-szintet és a vizelettel történő kalciumürítést. Az I. fázisú dóziskereső vizsgálatban enyhe vagy közepesen súlyos TIH-ben szenvedő betegeknél a hatásos adag az 1,2–2,5 mg-os dózistartományban volt.

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

5. táblázat A komplett választadók arányai a kombinált TIH vizsgálatokban

	4. nap	7. nap	10. nap
4 mg zoledronsav (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronsav (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronát 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p-értékek a pamidronáttal összehasonlítva.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Az intravénás zoledronsav súlyos osteogenesis imperfectában (I-es, III-as és IV-es típus) gyermekek és serdülők (1–17 éves) esetén mutatott hatását intravénás pamidronáthoz hasonlították egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatban, terápiás csoportonként sorrendben 74 és 76 betegnél. A vizsgálat kezelési periódusa 12 hónap volt, amit egy 4–9 hetes szűrési periódus előzött meg, melynek során legalább 2 hétig D-vitamin- és elemi kalcium pótlást kaptak. A klinikai program során az 1 – < 3 éves betegek háromhavonta 0,025 mg/ttkg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,35 mg-os egyszeri maximális dózisban) és a 3–17 éves betegek háromhavonta 0,05 mg/ttkg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,83 mg-os egyszeri maximális dózisban). Kiterjesztéses vizsgálatot végeztek annak érdekében, hogy megállapítsák az évente egyszer vagy kétszer adagolt zoledronsav hosszú távú felhasználásának biztonságosságát mind általános szempontból, mind a veseműködésre gyakorolt hatás szempontjából. A 12 hónapig tartó kiterjesztéses időszakban olyan gyermekeket kezeltek, akik az alapvizsgálatban már részesültek egy éven keresztül zoledronsav- vagy pamidronát kezelésben.

A vizsgálat elsődleges végpontjául a lumbális gerinc csontdenzitásának (bone mineral density, BMD) százalékos eltérése szolgált a kezelés előtti alapértékhez viszonyítva a 12 hónapig tartó kezelést követően. Bár a BMD-re gyakorolt becsült hatások hasonlóak voltak, a vizsgálat felépítése nem volt elég erőteljes annak megállapítására, hogy a zoledronsav hatásossága nem gyengébb. Főként a törés gyakoriságában és a fájdalomban mutatott hatásosságra vonatkozólag nem mutatkozott kellő bizonyíték. Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő, zoledronsavval-kezelt betegekben az alsó végtag hosszú csontjainak törését az esetek 24- (combcsont), illetve 14%-ában (sípcsont) jelentették, a pamidronáttal kezeltéknél jelentett 12- és 5%-kal szemben, függetlenül a betegség típusától és az ok-okozati viszonytól, azonban az átlagos csonttörés gyakoriság a zoledronsavval (43% [32/74]), illetve a

pamidronáttal kezelt betegek esetében (41% [31/76]) hasonló volt. A törési kockázat értékelését megnehezíti az a tény, hogy a súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő betegekben már a kórfolyamat következtében is gyakori a törések előfordulása.

Az ebben a populációban tapasztalt mellékhatások típusai hasonlóak voltak azokhoz a reakciókhoz, melyeket korábban a csontrendszert érintő előrehaladott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő felnőttek esetén már megfigyeltek (lásd 4.8. pont). Az előfordulási gyakoriság szerint csoportosított mellékhatásokat a 6. táblázat szemlélteti. A következő egyezményes besorolás a használatos: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

6. táblázat Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegekben megfigyelt mellékhatások¹

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

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

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetén a zoledronsav-kezelés fokozottabb kockázatot jelent az akut fázis reakció, a hypocalcaemia és az ismeretlen eredetű tachycardia kialakulására, mint a pamidronát-kezelés, de ez a különbség ismételt infúziót követően csökkent.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a zoledronsav vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében és előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

A zoledronsav-infúzió megkezdését követően a zoledronsav plazmakoncentrációja gyorsan emelkedett és elérte a csúcskoncentrációt az infúzió alkalmazásának befejeztével, ezt gyors csökkenés követte a csúcskoncentráció $< 10\%$ -ára (4 óra múlva), majd $< 1\%$ -ára (24 óra múlva), majd a zoledronsav

második, 28. napi infúzióját megelőzően a csúcskoncentráció 0,1%-át nem meghaladó igen kis koncentrációjú, hosszú időszak következett.

Az intravenásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féléletidő $t_{1/2\alpha}$ 0,24 és $t_{1/2\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féléletidő, $t_{1/2\gamma}$ pedig 146 óra. A zoledronsav a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. A zoledronsav nem metabolizálódik, változatlanul ürül ki a vesén keresztül. Az első 24 órában a bevitt adag $39 \pm 16\%$ -a ürül ki a vizelettel, míg a többi elsősorban a csontszövethez kötődik. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel és kerül a szisztémás keringésbe, majd a vesén keresztül ürül ki. A teljes test clearance $5,04 \pm 2,5$ l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtölegetől. Az infúziósidő 5-ről 15 percre történő növelése a zoledronsav-koncentráció 30%-os csökkenését okozta az infúzió végére, de a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékre nem volt hatása.

Miként más biszfoszfónát esetén, a zoledronsav farmakokinetikai paraméterei is erős egyéni variációt mutattak.

A zoledronsavra vonatkozóan nincs farmakokinetikai adat a hypercalcaemiás, vagy májelégtelenségben szenvedő betegek esetén. A zoledronsav *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket, nem mutat biotranszformációt, és állatkísérleteknél az alkalmazott adagok kevesebb mint 3%-a volt kimutatható a székletben, arra utalva, hogy a májfunkciónak nincs lényeges szerepe a zoledronsav farmakokinetikájában.

A zoledronsav vese clearance-e korrelációt mutatott a kreatinin-clearance-szel, a vese-clearance a kreatinin-clearance értékének $75 \pm 33\%$ -a; 64 daganatos betegben vizsgálva ez átlagosan 84 ± 29 ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Betegcsoportos vizsgálatok szerint a 20 ml/perc (súlyos vesekárosodás) vagy 50 ml/perc (mérsékelt-fokú vesekárosodás) kreatinin-clearance-ű betegeket a 84 ml/perc kreatinin-clearance értékekkel összehasonlítva, a megfelelő zoledronsav-clearance-értékek 37%, ill. 72%-on várhatók. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) vonatkozóan csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésünkre.

Egy *in vitro* vizsgálatban a zoledronsav alacsony affinitást mutatott a humán vér alakos elemeihez, a 30 ng/ml-től 5000 ng/ml-ig terjedő koncentrációkban 0,59-es átlagos vér/plazma koncentrációs aránnyal. A plazmafehérje-kötődés alacsony, a nem kötött frakció a 2 ng/ml zoledronsav mellett mért 60%-tól 2000 ng/ml zoledronsav mellett mért 77%-ig terjed.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás

A legmagasabb nem letális egyszeri intravénás adag 10 mg/ttkg volt egérnél és 0,6 mg/ttkg patkánynál.

Szubkrónikus és krónikus toxicitás

A patkányok a szubkután és a kutyák az intravénásan alkalmazott 4 hetes zoledronsav-kezelést jól tolerálták 0,02 mg/ttkg napi adagig. Patkányok a 0,001 mg/ttkg/nap szubkután, ill. a kutyák a 2–

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

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

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

Reprodukciós toxicitás

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

Mutagenitás és karcinogenitás

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
nátrium-citrát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Az esetleges inkompatibilitások elkerülése végett a Zometa-koncentrátum 0,9%-os (m/V) nátrium-klorid- vagy 5%-os (m/V) glükóz-oldattal hígítandó.

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Feloldás után: Mikrobiológiai szempontból a feloldott infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2 °C–8 °C között tárolva. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az oldatos infúzió feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az injekciós üveg: színtelen injekciós üveg fluoropolimer bevonatú brómbutil gumidugóval és műanyag lepattintható betétes alumínium kupakkal.

1 vagy 4 db injekciós üveget tartalmazó egységcsomag.

10 db injekciós üveget (10 csomag 1-szeres) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

A Zometa-kezelésével kapcsolatos további információk, köztük a csökkentett adagok elkészítésére vonatkozó útmutatás a 4.2 pontban található.

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

Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni.

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/004-006

9. AZ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. március 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. március 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg zoledronsavat, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg, tartalmaz palackonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió

Tiszta és színtelen oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

A betegeknek a Zometa-t csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember íthatja fel és adhatja be. A Zometa-val kezelt betegeknek oda kell adni a betegájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető kártyát.

Adagolás

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

Felnőttek és idősek

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszeret érintő eseményeinek megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav 3–4 hetenként.

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

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

A TIH kezelése

Felnőttek és idősek

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

Vesekárosodás

TIH:

A TIH-ben és egyúttal súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek Zometa-kezelése csak a várható kockázat és haszon mérlegelése után jöhet szóba. A klinikai vizsgálatok során kizárták azokat a

betegeket, akiknek a szérumkreatinin-szintje a 400 µmol/l vagy 4,5 mg/dl értéket meghaladta. Nincs szükség dózismódosításra azon TIH-es betegek esetében, akik szérumkreatinin-szintje 400 µmol/l vagy 4,5 mg/dl alatt van (lásd 4.4 pont).

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

Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztatikus csontelváltozásokban szenvedő betegek Zometa-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérumkreatinin-szintet és a kreatinin-clearance-et. A kreatinin-clearance a Cockcroft–Gault-képlet segítségével számolható ki a szérumkreatininből. A Zometa nem javasolt azon betegek számára, akiknek a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásuk volt (aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance < 30 ml/perc). A Zometa klinikai vizsgálataiban kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérumkreatinin-szintje meghaladta a 265 µmol/l vagy 3 mg/dl értéket.

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

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Javasolt Zometa-dózis*
> 60	4,0 mg zoledronsav
50–60	3,5 mg* zoledronsav
40–49	3,3 mg* zoledronsav
30–39	3,0 mg* zoledronsav

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

A kezelés megkezdését követően a Zometa minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérumkreatinin-szintet, és a veseműködés romlása esetén a kezelést fel kell függeszteni. A klinikai vizsgálatokban a vesefunkció romlását az alábbiak jelentették:

- normál kiindulási kreatininszintű (< 1,4 mg/dl vagy < 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 0,5 mg/dl vagy 44 µmol/l;
- kóros kiindulási kreatininszintű (> 1,4 mg/dl vagy > 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 1 mg/dl vagy 88 µmol/l.

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúziót egyszeri intravénás infúzióban, legalább 15 perc alatt kell beadni.

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

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

Azon betegek csökkentett dózisainak elkészítéséhez, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance-e ≤ 60 ml/perc, lásd az alábbi, 1. táblázatot. Szívja ki a palackból a Zometa-oldat javallott dózisát, és pótolja azt azonos térfogatú steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval.

1. táblázat A Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió csökkentett dózisainak elkészítése

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Szívja ki az alábbi mennyiséget a Zometa oldatos infúzióból (ml)	Pótolja az alábbi mennyiségű steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval (ml)	Korrigált dózis (mg zoledronsav 100 ml-ben)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

A Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúziót tilos más infúziós oldatokkal keverni, és egyszeri intravénás oldatként, külön infúziós szereléken át kell beadni.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megfontolások

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

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrálását kerülni kell.

A hypercalcaemiával kapcsolatos standard metabolikus paraméterek, mint a szérumkalcium-, szérumfoszfát- és szérummagnézium-szint a Zometa-kezelés megkezdése után gondosan ellenőrizendők. Ha hypocalcaemia, hypophosphataemia vagy hypomagnesaemia lép fel, rövid távú kiegészítő kezelésre lehet szükség. A kezeletlen hypercalcaemiás betegek vesefunkciója általában bizonyos mértékben károsodott, ezért megfontolandó a vesefunkció gondos monitorozása.

A Zometa ugyanazt a hatóanyagot tartalmazza, mint ami az Aclasta-ban van (zoledronsav). A Zometa-val kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg Aclasta-val vagy bármilyen más biszfoszfonáttal kezelni, mivel ezen szerek kombinált hatásai nem ismertek.

Vesekárosodás

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

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

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

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

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

Májelégtelenség

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

Osteonecrosis

Állkapocs osteonecrosis

Klinikai vizsgálatok során nem gyakran számoltak be állkapocs osteonecrosisról (ONJ) Zometa-t kapó betegeknél. A forgalomba hozatalt követően nyert tapasztalat és a szakirodalom azt mutatja, hogy gyakrabban számolnak be ONJ-ről a daganat típusától függően (előrehaladott emlőrák, myeloma multiplex). Egy vizsgálatban igazolták, hogy az ONJ gyakoribban jelent meg myelomában szenvedő betegeknél, mint más daganatos megbetegedések esetén (lásd 5.1 pont).

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

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

- A biszfoszfonátok hatékonysága (a nagyon hatékony vegyületek esetében nagyobb a kockázat), a beadási mód (a parenterális beadás esetében nagyobb a kockázat) és a biszfoszfonát kumulatív dózisa.
- Tumor, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és fej sugárterápiája, kortikoszteroidok.
- Fogbetegség az anamnézisben, gyenge szájhygiéne, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások (pl. foghúzások) és rosszul illeszkedő protézis.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezenek minden, a Zometa-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a fogmozgást, fájdalmat vagy duzzanatot, vagy nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad végezni, és kerülni kell a zoledronsav-kezeléshez egészen közeli időszakot. Azon betegek esetében, akiknek a biszfoszfonát kezelés alatt állkapocs osteonecrosis alakul ki, a szájsebészeti beavatkozás ronthatja az állapotot. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy amennyiben fogászati beavatkozásra van szükség, a biszfoszfonát kezelés megszakítása csökkenti-e az állkapocs osteonecrosis kockázatát.

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

Más anatómiai lokalizációk osteonecrosis

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

Ezenkívül egyéb helyek, mint a csípő és a femur osteonecrosisának egyes eseteit is jelentették, főleg Zometa-val kezelt felnőtt daganatos betegeknél.

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követően súlyos és esetenként a munkavégzést akadályozó csont-, ízületi és/vagy izomfájdalomról számoltak be a Zometa-val kezelt betegek esetében. Azonban ezek a bejelentések nem voltak gyakoriak. A tünetek megjelenéséig eltelt idő a kezelés megkezdésétől számított egy nap – több hónap között változott. A legtöbb beteg tünete enyhült, miután a kezelést abbahagyták. A betegek egy részében a tünetek visszatértek a Zometa vagy más biszfoszfonát újbóli alkalmazásának hatására.

A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter- és diaphysis-töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a törések 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. Azoknak a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfonát-kezelés felfüggesztését.

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

Hypocalcaemia

Hypocalcaemiát jelentettek Zometa-val kezelt betegeknél. A súlyos hypocalcaemia eseteihez kapcsolódóan szívritmuszavarokat és neurológiai mellékhatásokat (beleértve a convulsiókat,

hypaesthesiát és tetaniát is) jelentettek. Kórházi ápolást igénylő súlyos hypocalcaemia eseteit jelentették. Egyes esetekben a hypocalcaemia életveszélyes lehet (lásd 4.8 pont). Óvatosság ajánlott, ha a Zometa-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek ismertén hypocalcaemiát okoznak, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát eredményez (lásd 4.5 pont). A Zometa-kezelés megkezdése előtt a szérumkalcium-szintet meg kell mérni, és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A betegeket megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesíteni.

A Zometa nátriumot tartalmaz

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ha azonban a beadás előtti Zometa hígítása konyhasó oldattal (0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldat) történik, akkor a nátrium dózisa nagyobb lehet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A klinikai vizsgálatokban a Zometa-t az általánosan használt daganatgátló szerekkel, diuretikumokkal, antibiotikumokkal és fájdalomcsillapítókkal adták együtt anélkül, hogy klinikailag megállapítható interakciókat észleltek volna. A zoledronsav alig kötődik plazmafehérjékhez és *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket sem (lásd 5.2 pont), de erre vonatkozó klasszikus klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Biszfoszfonátok aminoglikozidokkal, kalcitoninnal vagy kacsdiuretikumokkal történő együttadása esetén óvatosság ajánlott, mert ezen hatóanyagcsoportok tagjai additív hatásúak lehetnek és a kelleténél tartósabb, alacsonyabb szérumkalcium-szintet eredményezhetnek (lásd 4.4 pont).

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

Myeloma multiplexes betegeknél a vesekárosodás kockázata megnőhet, ha a Zometa-t talidomiddal adják együtt.

Zometa és anti-angiogen gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mivel ezen gyógyszerek együttes alkalmazásakor az állapot osteonecrosisának (ONJ) gyakoribb előfordulását tapasztalták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a zoledronsav tekintetében. Az állatokon végzett kísérleteknél a zoledronsav reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. A Zometa-t a terhesség ideje alatt nem ajánlott alkalmazni. A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést.

Szoptatás

Nem ismeretes, vajon a zoledronsav kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Zometa ellenjavallt szoptató anyáknak (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A zoledronsav szülő és F1-generáció fertilitására gyakorolt, potenciális mellékhatásait patkányoknál értékelték. Az eredmény fokozott farmakológiai hatásokat mutatott, amelyek vélhetően a vegyületnek a csontrendszeri kalcium-metabolizációt-gátló hatásával függnek össze, mely az ellés körüli időszakban hypocalcaemiát, ami biszfoszfonát csoporthatás, valamint dystociát és a vizsgálat korai befejezését eredményezte. Így ezek az eredmények eleve kizárták a zoledronsav humán fertilitásra gyakorolt pontos hatásának a meghatározását.

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

Az olyan mellékhatások, mint a szédülés és a somnolencia befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért a Zometa alkalmazása mellett gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak óvatosan lehet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Zometa alkalmazását követő 3 napon belül gyakran számoltak be egy akut fázis reakcióról, melynek tünetei közé tartozik a csontfájdalom, láz, fáradtság, arthralgia, myalgia, hidegrázás és az arthritis, bekövetkező ízületi duzzanattal. Ezek a tünetek rendszerint néhány napon belül elmúlnak (lásd a kiválasztott mellékhatások leírását).

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

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

2. táblázat

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

<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Anaemia
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, leukopenia
Ritka:	Pancytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	Túlérzékenységi reakció
Ritka:	Angioneuroticus oedema
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Nem gyakori:	Szorongás, alvászavar
Ritka:	Zavartság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Fejfájás
Nem gyakori:	Szédülés, paraesthesia, dysgeusia, hypaesthesia, hyperaesthesia, tremor, somnolencia
Nagyon ritka:	Convulsiók, hypaesthesia és tetania (hypocalcaemia következtében)
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
Gyakori:	Conjunctivitis
Nem gyakori:	Látászavar, scleritis és szemüregi gyulladás
Ritka:	Uveitis
Nagyon ritka:	Episcleritis

<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
Nem gyakori:	Hypertonia, hypotonia, pitvarfibrilláció, ájuláshoz vagy a keringés összeomlásához vezető hypotonia
Ritka:	Bradycardia, szívritmuszavar (hypocalcaemia következtében)
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	Dyspnoe, köhögés, bronchoconstrictio
Ritka:	Intersticiális tüdőbetegség
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Hányinger, hányás, csökkent étvágy
Nem gyakori:	Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, dyspepsia, stomatitis, szájszárazság
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori:	Viszketés, bőrkütiés (beleértve az erythemás és maculosus exanthemát), izzadákonyság
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
Nem gyakori:	Izomgörcsök, az állkapocs osteonecrosis
Nagyon ritka	A külső hallójárat és egyéb anatómiai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosis (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Vesekárosodás
Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
Nem ismert:	tubulointerstitialis nephritis
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, rossz közérzet és kipirulás)
Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, testsúly-növekedés, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszintjének emelkedése, hypocalcaemia
Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Vesekárosodás

A Zometa-val összefüggésben veseműködési zavarról számoltak be. Egy előrehaladott, csontot is involváló rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzését célzó Zometa-regisztrációs-vizsgálatból gyűjtött biztonsági adatok összesített elemzésében a Zometa kezeléssel várhatóan kapcsolatba hozható vesekárosodás nemkívánatos események (mellékhatások) gyakorisága a következőképpen alakult: myeloma multiplex (3,2%), prosztaták (3,1%), mellrák (4,3%), tüdő és más szolid tumorok (3,2%). A veseműködés romlásának lehetőségét esetlegesen növelő tényezők közé tartozik a dehydratio, a már

meglévő vesekárosodás, a Zometa vagy egyéb biszfoszfonátok több cikluson keresztül történő alkalmazása, valamint a nephrotoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazása vagy az aktuálisan ajánlottnál rövidebb infúziós időtartam. A 4 mg zoledronsav kezdő dózisa vagy egy egyszeri dózis után a betegeknél a veseműködés romlásáról, veseelégtelenségig történő progresszióról és dialízisről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Az állkapocs osteonecrosis

Túlnyomórészt a csont reszorpcióját gátló gyógyszerekkel, például Zometa-val kezelt daganatos betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be (lásd 4.4 pont). Közülük sok beteg kemoterápiát és kortikoszteroidokat is kapott, és esetükben helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist. A jelentett esetek legtöbbször foghúzáson, vagy más szájsebészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott.

Pitvarfibrilláció

Egy 3 évig tartó randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban, amely az évenként egyszeri 5 mg zoledronsav placebohoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát értékelte a postmenopausális osteoporosis (PMO) kezelése során, a pitvarfibrilláció teljes előfordulási gyakorisága 2,5% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 96), és 1,9% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 75). A súlyos nemkívánatos pitvarfibrilláció események aránya 1,3% volt az 5 mg zoledronsavat kapó betegeknél (3862-ből 51), és 0,6% volt a placebót kapó betegeknél (3852-ből 22). Az ebben a vizsgálatban észlelt aránytalanságot más, zoledronsavval végzett vizsgálatokban nem észlelték, beleértve azt is, amelyben a Zometa 4 mg-ot (zoledronsavat) 34-hetente adták onkológiai betegeknél. A pitvarfibrillációnak az ebben az egyetlen klinikai vizsgálatban észlelt emelkedett előfordulási gyakorisága mögött álló mechanizmus nem ismert.

Akut fázis reakció

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

Atípusos femur-törések

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

Hypocalcaemiával összefüggő mellékhatások

A hypocalcaemia egy fontos azonosított kockázat a Zometa elfogadott indikációiban. Mind a klinikai vizsgálati, mind a forgalomba hozatalt követő esetek áttekintése alapján elegendő bizonyíték van annak alátámasztására, hogy a Zometa-kezelés és a bejelentett hypocalcaemiás események, valamint a következményes szívritmuszavar kialakulása között összefüggés van. Továbbá bizonyíték van a hypocalcaemia és a következményes neurológiai esetek – convulsiók, hypaesthesia és teténia – közötti összefüggésre is (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Zometa akut túladagolásával kapcsolatos klinikai tapasztalat korlátozott. Legfeljebb 48 mg-os zoledronsav-dózisok tévedésből történő alkalmazásáról számoltak be. Gondosan ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik az ajánlottnál nagyobb adagokat kaptak (lásd 4.2 pont), mivel vesekárosodást (beleértve a veseelégtelenséget is) és a szérumelektrolit-szintek (köztük a kalcium, foszfor és

magnézium) eltéréseit észlelték. Hypocalcaemia esetén kalcium-glükonát-infúziókat kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csonbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonátok, ATC kód: M05BA08

A zoledronsav a biszfoszfonátok hatóanyagcsaládba tartozik, és elsősorban a csontra hat. Az osteoclastok csontreszorpciós tevékenységének gátlószere.

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

A csontreszorpciót erősen gátló hatása mellett a zoledronsav számos daganatellenes hatással is rendelkezik, amelyek hozzájárulnak a csontmetasztázisok kezelésében elért hatékonyságához. Preklinikai vizsgálatokban az alábbi tulajdonságait mutatták ki:

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

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

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

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

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

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

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafraktúrákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

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

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

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafraktúrákat.

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

alatt).
 NÉ Nem érte el.
 NA Nem alkalmazható.

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

5. táblázat A hatásosság eredményei (emlőcarcinomában és myeloma multiplexben szenvedő betegek)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Törések*</u>		<u>A csont irradiációs kezelése</u>	
	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg	4 mg zoledronsav	pamidronát 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Az SRE-s betegek aránya (%)	48	52	37	39	19	24
p-érték	0,198		0,653		0,037	
Az SRE-ig eltelt medián idő (nap)	376	356	NÉ	714	NÉ	NÉ
p-érték	0,151		0,672		0,026	
Skeletális morbiditási ráta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-érték	0,084		0,614		0,015	
A többszörös események kockázatának csökkenése** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-érték	0,030		NA		NA	

* Beleértve a csigolya- és nem csigolyafraktúrákat.

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

NÉ Nem érte el.

NA Nem alkalmazható.

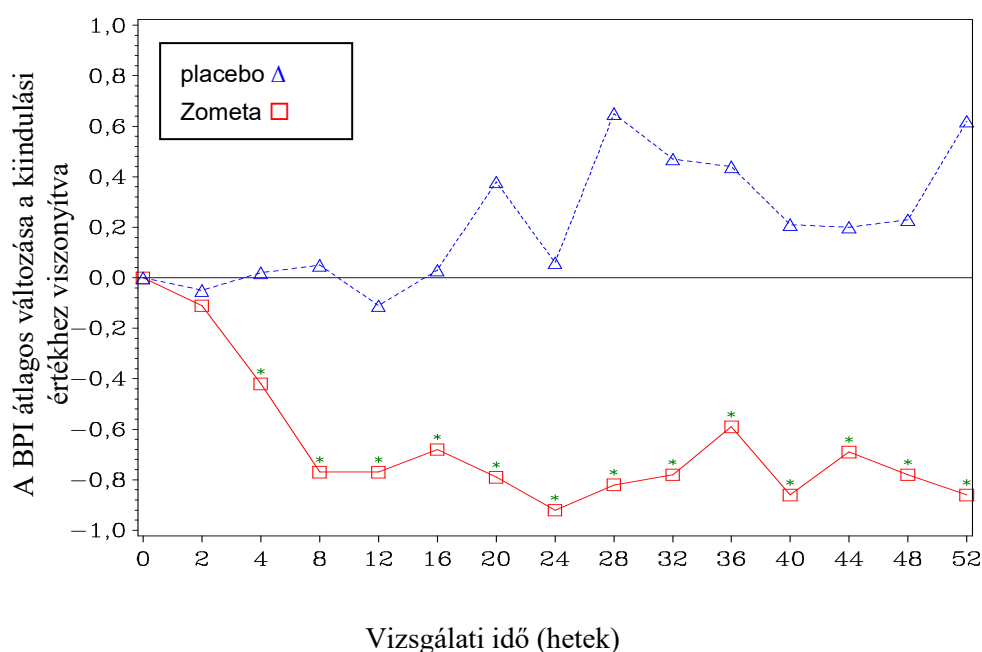
A 4 mg zoledronsavat vizsgálták ezenkívül egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban is, amelybe 228 olyan beteget vontak be, akiknek emlőcarcinóma következtében kialakult, bizonyított csontmetasztázisuk volt. A vizsgálatban a 4 mg zoledronsavnak a csontrendszeri érintő eseményekre (SRE) gyakorolt hatását vizsgálták. Az SRE-arány: az SRE-k összes száma (kivéve a hypercalcaemiát, és a korábbi törésekre korrigálva) osztva a teljes kockázati időtartammal. A betegek egy éven keresztül négyhetente 4 mg zoledronsavat vagy placebót kaptak. A betegeket egyenlő arányban sorolták a zoledronsav-kezelést, illetve a placebót kapó csoportokba.

Az SRE arány (esemény/emberév) 0,628 volt a zoledronsav és 1,096 a placebo mellett. Azon betegek aránya, akiknél legalább egy SRE fellépett (hypercalcaemia kivételével) 29,8% volt a zoledronsav-kezelést kapó csoportban, szemben a placebocsoportban mért 49,6%-kal (p=0,003). Az első SRE kialakulásáig eltelt idő mediánértékét a zoledronsav-kezelést kapó csoportban a vizsgálat végéig nem érték el, és az jelentősen hosszabb volt, mint placebo mellett (p=0,007). A 4 mg zoledronsav egy többszörös esemény elemzés alapján 41%-kal csökkentette az SRE-k kialakulásának

kockázatát (kockázat arány=0,59, $p=0,019$) a placebohoz viszonyítva.

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

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



CZOL446EUS122/SWOG vizsgálat

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

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

Klinikai vizsgálati eredmények a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében

Tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a zoledronsav csökkenti a szérumkalcium-szintet és a vizelettel történő kalciumürítést. Az I. fázisú dóziskereső vizsgálatban enyhe vagy közepesen súlyos TIH-ben szenvedő betegeknél a hatásos adag az 1,2–2,5 mg-os dózistartományban volt.

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

6. táblázat A komplett választadók arányai a kombinált TIH vizsgálatokban

	4. nap	7. nap	10. nap
4 mg zoledronsav (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronsav (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronát 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-értékek a pamidronáttal összehasonlítva.			

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

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

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

Gyermekek és serdülők

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő 1–17 éves gyermekek és serdülők kezelése során kapott klinikai vizsgálati eredmények

Az intravénás zoledronsav súlyos osteogenesis imperfectában (I-es, III-as és IV-es típus) gyermekek és serdülők (1–17 éves) esetén mutatott hatását intravénás pamidronáthoz hasonlították egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálatban, terápiás csoportonként sorrendben 74 és 76 betegnél. A vizsgálat kezelési periódusa 12 hónap volt, amit egy 4–9 hetes szűrési periódus előzött meg, melynek során legalább 2 hétig D-vitamin- és elemi kalcium pótlást kaptak. A klinikai program során az 1 – < 3 éves betegek háromhavonta 0,025 mg/ttkg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,35 mg-os egyszeri maximális dózisban) és a 3–17 éves betegek háromhavonta 0,05 mg/ttkg zoledronsavat kaptak (legfeljebb 0,83 mg-os egyszeri maximális dózisban). Kiterjesztéses vizsgálatot végeztek annak érdekében, hogy megállapítsák az évente egyszer vagy kétszer adagolt zoledronsav hosszú távú felhasználásának biztonságosságát mind általános szempontból, mind a veseműködésre gyakorolt hatás szempontjából. A 12 hónapig tartó kiterjesztéses időszakban olyan gyermekeket kezeltek, akik az alapvizsgálatban már részesültek egy éven keresztül zoledronsav- vagy pamidronát kezelésben.

A vizsgálat elsődleges végpontjául a lumbális gerinc csontdenzitásának (bone mineral density, BMD) százalékos eltérése szolgált a kezelés előtti alapértékhez viszonyítva a 12 hónapig tartó kezelést követően. Bár a BMD-re gyakorolt becsült hatások hasonlóak voltak, a vizsgálat felépítése nem volt elég erőteljes annak megállapítására, hogy a zoledronsav hatásossága nem gyengébb. Főként a törés gyakoriságában és a fájdalomban mutatott hatásosságra vonatkozólag nem mutatkozott kellő bizonyíték. Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő, zoledronsavval kezelt betegekben az alsó végtag hosszú csontjainak törését az esetek 24- (combcsont), illetve 14%-ában (sípcsont) jelentették, a pamidronáttal kezeltéknél jelentett 12- és 5%-kal szemben, függetlenül a betegség típusától és az ok-okozati viszonytól, azonban az átlagos csonttörés gyakoriság a zoledronsavval (43% [32/74]), illetve

a pamidronáttal kezelt betegek esetében (41% [31/76]) hasonló volt. A törési kockázat értékelését megnehezíti az a tény, hogy a súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő betegekben már a kórfolyamat következtében is gyakori a törések előfordulása.

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

7. táblázat Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegekben megfigyelt mellékhatások¹

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

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

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetén a zoledronsav-kezelés fokozottabb kockázatot jelent az akut fázis reakció, a hypocalcaemia és az ismeretlen eredetű tachycardia kialakulására, mint a pamidronát-kezelés, de ez a különbség ismételt infúziót követően csökkent.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a zoledronsav vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében és előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

A zoledronsav-infúzió megkezdését követően a zoledronsav plazmakoncentrációja gyorsan emelkedett és elérte a csúcskoncentrációt az infúzió alkalmazásának befejeztével, ezt gyors csökkenés követte a csúcskoncentráció $< 10\%$ -ára (4 óra múlva), majd $< 1\%$ -ára (24 óra múlva), majd a zoledronsav

második, 28. napi infúzióját megelőzően a csúcskoncentráció 0,1%-át nem meghaladó igen kis koncentrációjú, hosszú időszak következett.

Az intravenásan beadott zoledronsav három fázisban eliminálódik: a szisztémás keringésből gyors bifázisos jelleggel tűnik el, a féléletidő $t_{1/2\alpha}$ 0,24 és $t_{1/2\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féléletidő, $t_{1/2\gamma}$ pedig 146 óra. A zoledronsav a plazmában nem akkumulálódik a 28 naponta adott ismételt adagok után sem. A zoledronsav nem metabolizálódik, változatlanul ürül ki a vesén keresztül. Az első 24 órában a bevitt adag $39 \pm 16\%$ -a ürül ki a vizelettel, míg a többi elsősorban a csontszövethez kötődik. A csontszövetből nagyon lassan szabadul fel és kerül a szisztémás keringésbe, majd a vesén keresztül ürül ki. A teljes test clearance $5,04 \pm 2,5$ l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtömegtől. Az infúziós idő 5-ről 15 percre történő növelése a zoledronsav-koncentráció 30%-os csökkenését okozta az infúzió végére, de a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékre nem volt hatása.

Miként más biszfoszfónát esetén, a zoledronsav farmakokinetikai paraméterei is erős egyéni variációt mutattak.

A zoledronsavra vonatkozóan nincs farmakokinetikai adat a hypercalcaemiás, vagy májelégtelenségben szenvedő betegek esetében. A zoledronsav *in vitro* nem gátolja a humán P450 enzimeket, nem mutat biotranszformációt, és állatkísérleteknél az alkalmazott adagok kevesebb mint 3%-a volt kimutatható a székletben, arra utalva, hogy a májfunkciónak nincs lényeges szerepe a zoledronsav farmakokinetikájában.

A zoledronsav vese-clearance-e korrelációt mutatott a kreatinin-clearance-szel, a vese-clearance a kreatinin-clearance értékének $75 \pm 33\%$ -a; 64 daganatos betegben vizsgálva ez átlagosan 84 ± 29 ml/percnek (szélső értékek: 22–143 ml/perc) felelt meg. Betegcsoportos vizsgálatok szerint a 20 ml/perc (súlyos vesekárosodás) vagy 50 ml/perc (mérsékelt-fokú vesekárosodás) kreatinin-clearance-ű betegeket a 84 ml/perc kreatinin-clearance értékekkel összehasonlítva, a megfelelő zoledronsav-clearance-értékek 37%, ill. 72%-on várhatók. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (< 30 ml/perc kreatinin-clearance) vonatkozóan csak korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésünkre.

Egy *in vitro* vizsgálatban a zoledronsav alacsony affinitást mutatott a humán vér alakos elemeihez, a 30 ng/ml-től 5000 ng/ml-ig terjedő koncentrációkban 0,59-es átlagos vér/plazma koncentrációs aránnyal. A plazmafehérje-kötődés alacsony, a nem kötött frakció a 2 ng/ml zoledronsav mellett mért 60%-tól 2000 ng/ml zoledronsav mellett mért 77%-ig terjed.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás

A legmagasabb nem letális egyszeri intravénás adag 10 mg/ttkg volt egérnél és 0,6 mg/ttkg patkánynál.

Szubkrónikus és krónikus toxicitás

A patkányok a szubkután és a kutyák az intravénásan alkalmazott 4 hetes zoledronsav-kezelést jól tolerálták 0,02 mg/ttkg napi adagig. Patkányok a 0,001 mg/ttkg/nap szubkután, ill. a kutyák a 2–

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

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

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

Reprodukciós toxicitás

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

Mutagenitás és karcinogenitás

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
nátrium-citrát
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan palack: 3 év

Az első felnyitás után: Mikrobiológiai szempontból az oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2 °C –8 °C között tárolva. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 ml oldatos infúzió fluorokarbon polimer bevonatú, brómbutil gumidugóval és egy lepattintható polipropilén részt tartalmazó alumínium kupakkal lezárt, átlátszó, színtelen, műanyag (cikloolefin-kopolimer) palackban.

1 db palackot tartalmazó egységcsomag.

4 db palackot (4×1) vagy 5 db palackot (5×1) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A Zometa kezelésével kapcsolatos további információk, köztük a Zometa felhasználásra kész palack alkalmazásával a csökkentett adagok elkészítésére vonatkozó útmutatás a 4.2 pontban található.

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

Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni.

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/007-009

9. AZ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. március 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. március 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Ausztria

Vagy

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spanyolország

Vagy

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

meghatározó eredmények születnek.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a betegeknek szóló emlékeztető kártya az állkapocs osteonecrosisról bevezetésre kerül.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**1 INJEKCIÓS ÜVEGET ÉS 1 AMPULLÁT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT
EGYSÉGCSONAG (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSÉVEL)**
**4 INJEKCIÓS ÜVEGET ÉS 4 AMPULLÁT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT
EGYSÉGCSONAG (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSÉVEL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: mannit, nátrium-citrát.
Oldószer ampulla: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg (4 mg)
1 oldószer ampulla (5 ml)
4 injekciós üveg (4 mg)
4 oldószer ampulla (5 ml)

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás és hígítás után azonnal felhasználható!

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/001	1 injekciós üveg és 1 ampulla
EU/1/01/176/002	4 injekciós üveg és 4 ampulla

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

Itt nyílik

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 INJEKCIÓS ÜVEGET ÉS 1 AMPULLÁT TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS (A „BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: mannit, nátrium-citrát.
Oldószer ampulla: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg (4 mg)
1 oldószer ampulla (5 ml)
Egy gyűjtőcsomag tartalma: 10 doboz, egyenként 1 injekciós üveget és 1 oldószer ampullát (5 ml-es) tartalmaz

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
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

EXP

Feloldás és hígítás után azonnal felhasználandó!

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

Itt nyílik

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐDOBOZOK BECSOMAGOLÁSÁHOZ HASZNÁLT FÓLIÁN TALÁLHATÓ CÍMKE (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSÉVEL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: mannit, nátrium-citrát.
Oldószer ampulla: injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos infúzióhoz

A gyűjtőcsomag 10 dobozt -valamennyi 1 injekciós üveget és 1 ampullát (5 ml-es) - tartalmaz.

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
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

EXP

Feloldás és hígítás után azonnal felhasználandó!

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

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

Zometa 4 mg por oldatos infúzióhoz
zoledronsav
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁS KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Az elkészített oldat 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten 24 órán át stabil.

Forgalomba hozatali engedély jogosult logo

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA CÍMKE

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

Zometa-hoz való oldószer

Injekcióhoz való víz 5 ml

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

A teljes mennyiség felhasználásával.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT EGYSÉGCSOMAG (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSÉVEL)

4 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT EGYSÉGCSOMAG (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSÉVEL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg 5 ml

4 injekciós üveg 5 ml

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
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

EXP

Feloldás után azonnal felhasználandó!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/004	1 injekciós üveg
EU/1/01/176/005	4 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Itt nyílik

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

1 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ, MINT KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁS (A „BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg (vízmentes) zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg 5 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátummal
Egy gyűjtőcsomag tartalma: 10 doboz, egyenként 1 injekciós üveget tartalmaz

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után azonnal felhasználandó!

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

Itt nyílik

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

A GYŰJTŐDOBOZOK BECSOMAGOLÁSÁHOZ HASZNÁLT FÓLIÁN TALÁLHATÓ CÍMKE (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSÉVEL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg (vízmentes) zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg 5 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátummal.
A gyűjtőcsomag 10 dobozt -valamennyi 1 injekciós üveget- tartalmaz.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Feloldás után azonnal felhasználandó!

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

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

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Forgalomba hozatali engedély jogosult logo

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ - EGYSÉGCSONAG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz palackonként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 palack, 100 ml

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után azonnal felhasználandó!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/007

1 palack

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 palack 4 mg zoledronsavat tartalmaz, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Továbbá: 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)

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/007	1 palack
EU/1/01/176/008	Gyűjtőcsomagolás (4 × 1 palack)
EU/1/01/176/009	Gyűjtőcsomagolás (5 × 1 palack)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ TARTÁLYA (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSE NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz palackonként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

4 kiszerezést tartalmazó gyűjtőcsomagolás, melyek mindegyike 1 palackot tartalmaz.
5 kiszerezést tartalmazó gyűjtőcsomagolás, melyek mindegyike 1 palackot tartalmaz.

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
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

EXP

Felbontás után azonnal felhasználandó!

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/008

Gyűjtőcsomagolás (4 × 1 palack)

EU/1/01/176/009

Gyűjtőcsomagolás (5 × 1 palack)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZVETLEN TARTÁLYA (A „BLUE BOX” FELTÜNTETÉSE NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz palackonként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

100 ml

4 kiszerelést tartalmazó gyűjtőcsomagolás része, melyek mindegyike 1 palackot tartalmaz.

5 kiszerelést tartalmazó gyűjtőcsomagolás része, melyek mindegyike 1 palackot tartalmaz.

Egyesével nem hozható forgalomba.

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

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

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

EXP

Felbontás után azonnal felhasználandó!

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

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/176/008

Gyűjtőcsomagolás (4 × 1 palack)

EU/1/01/176/009

Gyűjtőcsomagolás (5 × 1 palack)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zometa 4 mg por és oldószer oldatos infúzióhoz zoledronsav

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

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

A betegtájékoztató tartalma

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

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

A Zometa-ban lévő hatóanyag a zoledronsav, ami a biszfoszfonátoknak nevezett hatóanyagok csoportjába tartozik. A zoledronsav úgy hat, hogy a csonthoz kötődik, és lassítja a csontban bekövetkező változás sebességét. Az alábbi esetekben alkalmazzák:

- **a csontszövődmények**, például a törések **megelőzésére** csontáttétes (a rákos daganat áttérjedése a kiindulási helyről a csontra) felnőtteknél,
- a vér **kalciumszintjének csökkentésére** olyan felnőtt betegeknél, akiknek ez a daganat jelenléte miatt túlzottan magas. A daganatok oly módon tudják felgyorsítani a csontokban bekövetkező normális változásokat, hogy a kalcium csontokból történő felszabadulása növekszik. Ez az állapot daganat kiváltotta hiperkalcémia (TIH) néven ismert.

2. Tudnivalók a Zometa beadása előtt

Gondosan kövesse az orvosától kapott valamennyi utasítást.

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

Nem kaphat Zometa-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zometa-kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek:

- **veseproblémái** vannak vagy voltak.
- **fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás** van vagy volt az állkapcsában, vagy „nehéznek érzi” az állát, vagy mozog egy foga. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Zometa-kezelés elkezdése előtt

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

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

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

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

Zometa-val kezelt betegek esetében a vér kalciumszintjének csökkenéséről (hipokalcémia) számoltak be, mely néha izomgörcsökhöz, bőrszárazsághoz, égő érzéshez vezet. A súlyos hipokalcémiából adódó szabálytalan szívverést (szívritmuszavar), görcsrohamokat, görcsöket és izomrángást (tetánia) jelentettek. Egyes esetekben a hipokalcémia életveszélyes lehet. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Amennyiben már meglévő hipokalcémiája van, azt a Zometa-kezelés megkezdése előtt rendezni kell. Megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlásban fog részesülni.

65 éves és idősebb betegek

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

Gyermekek és serülők

A Zometa nem ajánlott 18 év alatti serdülőknek és gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Zometa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha még az alábbi gyógyszereket is szedi:

- aminoglikozid (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer), kalcitonin (a menopauzát követő csonttritkulás és a magas kalciumszint kezelésére szolgáló gyógyszer), kacsdiuretikumok (magasvérnyomás vagy ödéma kezelésére szolgáló vízhajtó) vagy más kalciumszint-csökkentő gyógyszerek, mivel a biszfoszfónátokkal történő egyidejű alkalmazása a vér kalciumszintjének túlzott csökkenését okozhatja.
- talidomid (egy olyan gyógyszer, amit egy bizonyos, a csontot is érintő vérrák kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más gyógyszer, ami károsíthatja a veséit.
- Aclasta (egy olyan gyógyszer, ami szintén zoledronsavat tartalmaz, és a csonttritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más biszfoszfónát, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zometa-val történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatás nem ismert.
- Anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek Zometa-val történő együttes adásakor az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

Terhesség és szoptatás

A Zometa nem alkalmazható terhesség ideje alatt. Közlje orvosával, ha terhes, vagy feltételezi, hogy terhes.

A Zometa nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat: mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nagyon ritka esetekben azonban a Zometa alkalmazása mellett álmosság és fáradtság lépett fel. Ezért gépjárművezetéskor, gépek kezelésékor, illetve teljes figyelmet igénylő tevékenységek végzése során óvatosnak kell lennie.

A Zometa nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ha kezelőorvosa a Zometa hígítására konyhasó oldatot használ, akkor a nátrium adagja nagyobb lehet.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zometa-t?

- A Zometa-t csak a biszfoszfonátok intravénás, azaz egy gyűjtőéren keresztül történő beadására felkészített egészségügyi szakemberek adhatják be.
- Kezelőorvosa azt fogja ajánlani, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében minden kezelés előtt igyon elegendő mennyiségű vizet.
- Gondosan kövesse kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek valamennyi egyéb utasítását.

Mennyi Zometa-t fognak beadni Önnek?

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

Milyen gyakran adják be a Zometa-t?

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

Hogyan adják be a Zometa-t?

- A Zometa-t vénába csepegtetve adják (infúzió), aminek legalább 15 percig kell tartania, és intravénás oldatként önmagában, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

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

Ha az előírtnál több Zometa-t kapott

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az alábbi, súlyos mellékhatásokról:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A szájüregben, a fogakban és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregen belül vagy az állkapcsban, váladékozás, az állkapocsban kialakuló zsibbadás vagy elnehezülés érzés vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha a Zometa-kezelés során, vagy a kezelés befejezése után ilyen tüneteket észlel.
- A változó kor után kialakuló csonttritkulásra zoledronsavat kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy a zoledronsav okozza-e ezt a szívritmuszavart, de ha ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta a zoledronsavat, tájékoztatnia kell kezelőorvosát.
- Súlyos allergiás reakció: légszomj, elsősorban az arc és a garat feldagadása.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

- Az alacsony kalciumértékek következményeként: görcsrohamok, görcsök és tetánia (a hipokalcémia következményeként).
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.
- Nagyon ritkán az állkapcsban kívül már csontokban, főként a csípőben és a combcsontban is előfordulhat csontelhalás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Zometa-kezelés során, vagy a kezelés abbahagyása után olyan tüneteket észlel, mint fájdalom vagy ízületi merevség megjelenése, vagy súlyosbodása.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Vesegyulladás (tubulointersticiális nefritisz): a jelek és tünetek magukba foglalhatják a vizelet csökkenő mennyiségét, a vizeletben megjelenő vért, a hányingert, a rossz általános közérzetet.

Tájékoztassa kezelőorvosát amilyen gyorsan csak lehet, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- Alacsony foszfátszint a vérben.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fejfájás és influenzaszerű tünetek, mint láz, fáradtság, gyengeség, álmoság, hidegrázás és csont-, ízületi- vagy izomfájdalom. A legtöbb esetben különösebb kezelés nem szükséges, és a tünetek rövid idő (néhány óra vagy nap) után megszűnnek.
- Emésztőrendszeri reakciók, pl. émelygés és hányás, valamint étvágytalanság.
- Kötőhártyagyulladás.
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység).

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Túlérzékenységi reakciók.
- Alacsony vérnyomás.

- Mellkasi fájdalom.
- Az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkiütés, bőrvizsketés.
- Magas vérnyomás, nehézlégzés, szédülés, szorongás, alvászavarok, ízérzés zavarok, remegés, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom, szájszárazság.
- A fehérvérsejtek és a vérlemezkék alacsony száma.
- Alacsony magnézium- és káliumszint a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezt, és megtesz minden szükséges intézkedést.
- Testtömeg-növekedés.
- Fokozott izzadás.
- Álmoság.
- Homályos látás, a szem könnyezése, a szem fényérzékenysége.
- Hirtelen kialakuló hidegségérzés, ájullással, erőtlenséggel vagy összeeséssel.
- Nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel.
- Csalánkiütés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Lassú szívverés.
- Zavartság.
- Ritkán a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csonttritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, ha fájdalmat, gyengeséget vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet.
- Intersticiális tüdőbetegség (a tüdő léghólyagocskái körüli szövet gyulladása).
- Influenzaszerű tünetek, ízületi gyulladással és ízületi duzzanattal.
- A szem fájdalmas kivörösödése és/vagy feldagadása.

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zometa-t tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zometa-t szakszerűen tárolni (lásd 6. pont).

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zometa?

- A Zometa hatóanyaga a zoledronsav. 4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, nátrium-citrát.

Milyen a Zometa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zometa-t az injekciós üveg por formájában tartalmazza. Egy injekciós üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz.

Minden dobozban egy port tartalmazó injekciós üveg és egy 5 ml-nyi injekcióhoz való vizet tartalmazó ampulla található, mely a por feloldására szolgál.

A Zometa forgalmazott csomagolási egységei 1 vagy 4 injekciós üveget és 1 vagy 4 ampullát tartalmaznak egységcsomagban, és 10 injekciós üveget és ampullát (10x 1+1) tartalmaznak gyűjtőcsomagban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon közvetlenül a forgalomba hozatali engedély jogosultjához, vagy, amennyiben létezik, a helyi képviselőhöz:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓ

Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zometa-t?

- A 4 mg zoledronsavat tartalmazó infúziós oldat elkészítéséhez a gyógyszer dobozában lévő 5 ml-es ampullából az injekcióhoz való vizet - aszeptikus körülmények között - a Zometa port tartalmazó injekciós üvegbe kell fecskendezni. A por feloldódását az injekciós üveg enyhe rázogatója elősegíti.
- A feloldással kapott Zometa oldatot (5 ml) tovább kell hígítani 100 ml kalciummentes vagy más, két vegyértékű kationtól mentes infúziós oldattal. Amennyiben a Zometa kisebb adagjára van szükség, akkor először szívja fel a porból készült oldat (4 mg/5 ml) megfelelő mennyiségét az alábbiakban ismertetettek szerint, majd ezt hígítsa tovább 100 ml infúziós oldattal. Az esetleges inkompatibilitások elkerülése érdekében a hígításhoz használt infúziós oldatnak 0,9%-os (m/v) nátrium-klorid, vagy 5%-os (m/v) glükóz oldatnak kell lennie.

Az elkészített Zometa oldat nem elegyíthető kalciumtartalmú vagy más, két vegyértékű kationt tartalmazó oldatokkal, mint pl. Ringer-laktát oldattal.

Csökkentett Zometa adagok elkészítésének leírása:

Szívja fel a porból készült oldat (4 mg/5 ml) megfelelő mennyiségét az alábbiak szerint:

- 4,4 ml-t 3,5 mg adaghoz,
 - 4,1 ml-t 3,3 mg adaghoz,
 - 3,8 ml-t 3,0 mg adaghoz.
- Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot ki kell dobni! Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni. Az infúzió elkészítése során aszeptikus módszereket kell követni.
 - Mikrobiológiai szempontból a feloldott és hígított infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2°C – 8°C között tárolva. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.
 - A zoledronsavat tartalmazó oldatot egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként, külön infúziós szereléken át adják be. A betegek hidratáltsági állapotát a Zometa alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidratáltságuk.
 - Az infúzióhoz használatos különféle PVC, polietilén és polipropilén vezetékekkel végzett vizsgálatok a Zometa-val nem mutattak inkompatibilitást.
 - Mivel a Zometa más intravénásan alkalmazott anyagokkal való kompatibilitására nincs adat, a Zometa-t tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Hogyan kell tárolni a Zometa-t?

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz zoledronsav

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

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

A betegájékoztató tartalma

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

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

A Zometa-ban lévő hatóanyag a zoledronsav, ami a biszfoszfonátoknak nevezett hatóanyagok csoportjába tartozik. A zoledronsav úgy hat, hogy a csonthoz kötődik, és lassítja a csontban bekövetkező változás sebességét. Az alábbi esetekben alkalmazzák:

- **a csontszövődmények**, például a törések **megelőzésére** csontáttétet (a rákos daganat áttérjedése a kiindulási helyről a csontra) felnőtteknél,
- a vér **kalciumszintjének csökkentésére** olyan felnőtt betegeknél, akiknek ez a daganat jelenléte miatt túlzottan magas. A daganatok oly módon tudják felgyorsítani a csontokban bekövetkező normális változásokat, hogy a kalcium csontokból történő felszabadulása növekszik. Ez az állapot daganat kiváltotta hiperkalcémia (TIH) néven ismert.

2. Tudnivalók a Zometa beadása előtt

Gondosan kövesse az orvosától kapott valamennyi utasítást.

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

Nem kaphat Zometa-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zometa-kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek:

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

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

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

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

Zometa-val kezelt betegek esetében a vér kalciumszintjének csökkenéséről (hipokalcémia) számoltak be, mely néha izomgörcsökhöz, bőrszárazsághoz, égő érzéshez vezet. A súlyos hipokalcémiából adódó szabálytalan szívverést (szívritmuszavar), görcsrohamokat, görcsöket és izomrángást (tetánia) jelentettek. Egyes esetekben a hipokalcémia életveszélyes lehet. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Amennyiben már meglévő hipokalcémiája van, azt a Zometa-kezelés megkezdése előtt rendezni kell. Megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlásban fog részesülni.

65 éves és idősebb betegek

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

Gyermekek és serülők

A Zometa nem ajánlott 18 év alatti serdülőknek és gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Zometa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha még az alábbi gyógyszereket is szedi:

- aminoglikozid (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer), kalcitonin (a menopauzát követő csonttritkulás és a magas kalciumszint kezelésére szolgáló gyógyszer), kacsdiuretikumok (magasvérnyomás vagy ödéma kezelésére szolgáló vízhajtó) vagy más kalciumszint-csökkentő gyógyszerek, mivel a biszfoszfónátokkal történő egyidejű alkalmazása a vér kalciumszintjének túlzott csökkenését okozhatja.
- talidomid (egy olyan gyógyszer, amit egy bizonyos, a csontot is érintő vérrák kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más gyógyszer, ami károsíthatja a veséit.
- Aclasta (egy olyan gyógyszer, ami szintén zoledronsavat tartalmaz, és a csonttritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más biszfoszfónát, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zometa-val történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatás nem ismert.
- Anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek Zometa-val történő együttes adásakor az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

Terhesség és szoptatás

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

A Zometa nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat: mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nagyon ritka esetekben azonban a Zometa alkalmazása mellett álmoság és fáradtság lépett fel. Ezért gépjárművezetésekor, gépek kezelésekor, illetve teljes figyelmet igénylő tevékenységek végzése során óvatosnak kell lennie.

A Zometa nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ha kezelőorvosa a Zometa hígítására konyhasó oldatot használ, akkor a nátrium adagja nagyobb lehet.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zometa-t?

- A Zometa-t csak a biszfoszfonátok intravénás, azaz egy gyűjtőéren keresztül történő beadására felkészített egészségügyi szakemberek adhatják be.
- Kezelőorvosa azt fogja ajánlani, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében minden kezelés előtt igyon elegendő mennyiségű vizet.
- Gondosan kövesse kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek valamennyi egyéb utasítását.

Mennyi Zometa-t fognak beadni Önnek?

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

Milyen gyakran adják be a Zometa-t?

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

Hogyan adják be a Zometa-t?

- A Zometa-t vénába csepegtetve adják (infúzió), aminek legalább 15 percig kell tartania, és intravénás oldatként önmagában, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

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

Ha az előírtnál több Zometa-t kapott

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az alábbi, súlyos mellékhatásokról:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A szájüregben, a fogakban és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregen belül vagy az állkapcsban, váladékozás, az állkapocsban kialakuló zsibbadás vagy elnehezülés érzés vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha a Zometa-kezelés során, vagy a kezelés befejezése után ilyen tüneteket észlel.
- A változó kor után kialakuló csonttritkulásra zoledronsavat kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy a zoledronsav okozza-e ezt a szívritmuszavart, de ha ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta a zoledronsavat, tájékoztatnia kell kezelőorvosát.
- Súlyos allergiás reakció: légszomj, elsősorban az arc és a garat feldagadása.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

- Az alacsony kalciumértékek következményeként: görcsrohamok, görcsök és tetánia (a hipokalcémia következményeként).
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.
- Nagyon ritkán az állkapcsban kívül már csontokban, főként a csípőben és a combcsontban is előfordulhat csontelhalás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Zometa-kezelés során, vagy a kezelés abbahagyása után olyan tüneteket észlel, mint fájdalom vagy ízületi merevség megjelenése, vagy súlyosbodása.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Vesegyulladás (tubulointersticiális nefritisz): a jelek és tünetek magukba foglalhatják a vizelet csökkent mennyiségét, a vizeletben megjelenő vért, a hányingert, a rossz általános közérzetet.

Tájékoztassa kezelőorvosát amilyen gyorsan csak lehet, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- Alacsony foszfátszint a vérben.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fejfájás és influenzaszerű tünetek, mint láz, fáradtság, gyengeség, álmoság, hidegrázás és csont-, ízületi- vagy izomfájdalom. A legtöbb esetben különösebb kezelés nem szükséges, és a tünetek rövid idő (néhány óra vagy nap) után megszűnnek.
- Emésztőrendszeri reakciók, pl. émelygés és hányás, valamint étvágytalanság.
- Kötőhártyagyulladás.
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység).

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Túlérzékenységi reakciók.
- Alacsony vérnyomás.
- Mellkasi fájdalom.
- Az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkütiés, bőrvizketés.
- Magas vérnyomás, nehézlégzés, szédülés, szorongás, alvászavarok, ízérzés zavarok, remegés, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom, szájszárazság.
- A fehérvérsejtek és a vérlemezkék alacsony száma.
- Alacsony magnézium- és káliumszint a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezt, és megtesz minden szükséges intézkedést.
- Testtömeg-növekedés.
- Fokozott izzadás.
- Álmoság.
- Homályos látás, a szem könnyezése, a szem fényérzékenysége.
- Hirtelen kialakuló hidegségérzés, ájulással, erőtlenséggel vagy összeeséssel.
- Nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel.
- Csalánkiütés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Lassú szívverés.
- Zavartság.
- Ritkán a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csonttritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, ha fájdalmat, gyengeséget vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet.
- Intersticiális tüdőbetegség (a tüdő léghólyagocskái körüli szövet gyulladása).
- Influenzaszerű tünetek, ízületi gyulladással és ízületi duzzanattal.
- A szem fájdalmas kivörösödése és/vagy feldagadása.

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zometa-t tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zometa-t szakszerűen tárolni (lásd 6. pont).

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zometa?

- A Zometa hatóanyaga a zoledronsav. 4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként, mely 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

Milyen a Zometa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zometa-t az injekciós üveg koncentrátum formájában tartalmazza. Egy injekciós üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz.

Minden dobozban koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg található. A Zometa forgalmazott csomagolási egységei 1 vagy 4 injekciós üveget tartalmaznak egységcsomagban, és 10 injekciós üveget (10x1) tartalmaznak gyűjtőcsomagban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

Gyártó

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Ausztria

Vagy

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon közvetlenül a forgalomba hozatali engedély jogosultjához, vagy, amennyiben létezik, a helyi képviselőhöz:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓ

Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zometa-t?

- A 4 mg zoledronsavat tartalmazó infúziós oldat elkészítéséhez a Zometa koncentrátumot (5,0 ml) 100 ml kalciummentes vagy más, két vegyértékű kationtól mentes infúziós oldattal kell tovább hígítani. Amennyiben a Zometa kisebb adagjára van szükség, akkor először szívjá fel a megfelelő mennyiséget az alábbiakban ismertetettek szerint, majd ezt hígítsa tovább 100 ml infúziós oldattal. Az esetleges inkompatibilitások elkerülése érdekében a hígításhoz használt infúziós oldatnak 0,9%-os (m/v) nátrium-klorid, vagy 5%-os (m/v) glükóz oldatnak kell lennie.

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

Csökkentett Zometa adagok elkészítésének leírása:

Szívjá fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét az alábbiak szerint:

- 4,4 ml-t 3,5 mg adaghoz,
 - 4,1 ml-t 3,3 mg adaghoz,
 - 3,8 ml-t 3,0 mg adaghoz.
- Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot ki kell dobni! Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni. Az infúzió elkészítése során aseptikus módszereket kell követni.
 - Mikrobiológiai szempontból a feloldott oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2°C – 8°C között tárolva. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.
 - A zoledronsavat tartalmazó oldatot egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként, külön infúziós szereléken át adják be. A betegek hidratáltsági állapotát a Zometa alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidrattságuk.
 - Az infúzióhoz használatos különféle PVC, polietilén és polipropilén vezetékekkel végzett vizsgálatok a Zometa-val nem mutattak inkompatibilitást.
 - Mivel a Zometa más intravénásan alkalmazott anyagokkal való kompatibilitására nincs adat, a Zometa-t tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Hogyan kell tárolni a Zometa-t?

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió zoledronsav

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

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

A betegájékoztató tartalma

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

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

A Zometa-ban lévő hatóanyag a zoledronsav, ami a biszfoszfonátoknak nevezett hatóanyagok csoportjába tartozik. A zoledronsav úgy hat, hogy a csonthoz kötődik, és lassítja a csontban bekövetkező változás sebességét. Az alábbi esetekben alkalmazzák:

- **a csontszövődmények**, például a törések **megelőzésére** csontáttétes (a rákos daganat áttérjedése a kiindulási helyről a csontra) felnőtteknél,
- a vér **kalciumszintjének csökkentésére** olyan felnőtt betegeknél, akiknek ez a daganat jelenléte miatt túlzottan magas. A daganatok oly módon tudják felgyorsítani a csontokban bekövetkező normális változásokat, hogy a kalcium csontokból történő felszabadulása növekszik. Ez az állapot daganat kiváltotta hiperkalcémia (TIH) néven ismert.

2. Tudnivalók a Zometa beadása előtt

Gondosan kövesse az orvosától kapott valamennyi utasítást.

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

Nem kaphat Zometa-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zometa-kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek:

- **veseproblémái** vannak vagy voltak.
- **fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás** van vagy volt az állkapcsában, vagy „nehéznek érzi” az állát, vagy mozog egy foga. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Zometa-kezelés elkezdése előtt

- essen át fogászati vizsgálaton.
- ha **fogászati kezelés** alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozáson esik át, szóljon fogorvosának, hogy Zometa-kezelést kap, valamint tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről.

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

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

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

Zometa-val kezelt betegek esetében a vér kalciumszintjének csökkenéséről (hipokalcémia) számoltak be, mely néha izomgörcsökhöz, bőrszárazsághoz, égő érzéshez vezet. A súlyos hipokalcémiából adódó szabálytalan szívverést (szívritmuszavar), görcsrohamokat, görcsöket és izomrángást (tetánia) jelentettek. Egyes esetekben a hipokalcémia életveszélyes lehet. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Amennyiben már meglévő hipokalcémiája van, azt a Zometa-kezelés megkezdése előtt rendezni kell. Megfelelő kalcium- és D-vitamin pótlásban fog részesülni.

65 éves és idősebb betegek

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

Gyermekek és serülők

A Zometa nem ajánlott 18 év alatti serdülőknek és gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Zometa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy mondja el kezelőorvosának, ha még az alábbi gyógyszereket is szedi:

- aminoglikozid (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer), kalcitonin (a menopauzát követő csonttritkulás és a magas kalciumszint kezelésére szolgáló gyógyszer), kacsdiuretikumok (magasvérnyomás vagy ödéma kezelésére szolgáló vízhajtó) vagy más kalciumszint-csökkentő gyógyszerek, mivel a biszfoszfónátokkal történő egyidejű alkalmazása a vér kalciumszintjének túlzott csökkenését okozhatja.
- talidomid (egy olyan gyógyszer, amit egy bizonyos, a csontot is érintő vérrák kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más gyógyszer, ami károsíthatja a veséit.
- Aclasta (egy olyan gyógyszer, ami szintén zoledronsavat tartalmaz, és a csonttritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más biszfoszfónát, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zometa-val történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatás nem ismert.
- Anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek Zometa-val történő együttes adásakor az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

Terhesség és szoptatás

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

A Zometa nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

Ha Ön terhes vagy szoptat: mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nagyon ritka esetekben azonban a Zometa alkalmazása mellett álmosság és fáradtság lépett fel. Ezért gépjárművezetéskor, gépek kezelésékor, illetve teljes figyelmet igénylő tevékenységek végzése során óvatosnak kell lennie.

A Zometa nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ha kezelőorvosa a Zometa hígítására konyhasó oldatot használ, akkor a nátrium adagja nagyobb lehet.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zometa-t?

- A Zometa-t csak a biszfoszfonátok intravénás, azaz egy gyűjtőéren keresztül történő beadására felkészített egészségügyi szakemberek adhatják be.
- Kezelőorvosa azt fogja ajánlani, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében minden kezelés előtt igyon elegendő mennyiségű vizet.
- Gondosan kövesse kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek valamennyi egyéb utasítását.

Mennyi Zometa-t fognak beadni Önnek?

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

Milyen gyakran adják be a Zometa-t?

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

Hogyan adják be a Zometa-t?

- A Zometa-t vénába csepegtetve adják (infúzió), aminek legalább 15 percig kell tartania, és intravénás oldatként önmagában, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

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

Ha az előírtnál több Zometa-t kapott

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát az alábbi, súlyos mellékhatásokról:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A szájüregben, a fogakban és/vagy az állkapocsban jelentkező fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló fekélyek a szájüregben belül vagy az állkapcsban, váladékozás, az állkapocsban kialakuló zsibbadás vagy elnehezülés érzés vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha a Zometa-kezelés során, vagy a kezelés befejezése után ilyen tüneteket észlel.
- A változó kor után kialakuló csonttritkulásra zoledronsavat kapó betegeknél szívritmuszavart (pitvarfibrillációt) észleltek. Jelenleg nem tisztázott, hogy a zoledronsav okozza-e ezt a szívritmuszavart, de ha ilyen tüneteket tapasztal, miután megkapta a zoledronsavat, tájékoztatnia kell kezelőorvosát.
- Súlyos allergiás reakció: légszomj, elsősorban az arc és a garat feldagadása.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

- Az alacsony kalciumértékek következményeként: görcsrohamok, görcsök és tetánia (a hipokalcémia következményeként).
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.
- Nagyon ritkán az állkapcsban kívül már csontokban, főként a csípőben és a combcsontban is előfordulhat csontelhalás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Zometa-kezelés során, vagy a kezelés abbahagyása után olyan tüneteket észlel, mint fájdalom vagy ízületi merevség megjelenése, vagy súlyosbodása.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Vesegyulladás (tubulointersticiális nefritisz): a jelek és tünetek magukba foglalhatják a vizelet csökkent mennyiségét, a vizeletben megjelenő vért, a hányingert, a rossz általános közérzetet.

Tájékoztassa kezelőorvosát amilyen gyorsan csak lehet, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- Alacsony foszfátszint a vérben.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fejfájás és influenzaszerű tünetek, mint láz, fáradtság, gyengeség, álmoság, hidegrázás és csont-, ízületi- vagy izomfájdalom. A legtöbb esetben különösebb kezelés nem szükséges, és a tünetek rövid idő (néhány óra vagy nap) után megszűnnek.
- Emésztőrendszeri reakciók, pl. émelygés és hányás, valamint étvágytalanság.
- Kötőhártyagyulladás.
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység).

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Túlérzékenységi reakciók.
- Alacsony vérnyomás.
- Mellkasi fájdalom.
- Az infúzió beadási helyén jelentkező bőrreakciók (bőrpír és duzzanat), bőrkkiütés, bőrvizsketés.
- Magas vérnyomás, nehézlégzés, szédülés, szorongás, alvászavarok, ízérzés zavarok, remegés, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom, szájszárazság.
- A fehérvérsejtek és a vérlemezkék alacsony száma.
- Alacsony magnézium- és káliumszint a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezt, és megtesz minden szükséges intézkedést.
- Testtömeg-növekedés.
- Fokozott izzadás.
- Álmoság.
- Homályos látás, a szem könnyezése, a szem fényérzékenysége.
- Hirtelen kialakuló hidegségérzés, ájulással, erőtlenséggel vagy összeeséssel.
- Nehézlégzés sípoló légzéssel vagy köhögéssel.
- Csalánkiütés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Lassú szívverés.
- Zavartság.
- Ritkán a combcsont szokatlan törése alakulhat ki, különösen olyan betegeknél, akiket hosszú ideig kezelnek csonttritkulás miatt. Keresse fel kezelőorvosát, ha fájdalmat, gyengeséget vagy kellemetlen érzést észlel a combjában, csípő- vagy lágyéktájon, mivel ez a combcsont esetleges törésének korai jele lehet.
- Intersticiális tüdőbetegség (a tüdő léghólyagocskáinak körüli szövet gyulladása).
- Influenzaszerű tünetek, ízületi gyulladással és ízületi duzzanattal.
- A szem fájdalmas kivörösödése és/vagy feldagadása.

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zometa-t tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ismeri, hogyan kell a Zometa-t szakszerűen tárolni (lásd 6. pont).

Az első felbontás után a Zometa oldatos infúziót lehetőség szerint azonnal fel kell használni. Ha az oldatot nem használják fel azonnal, akkor azt hűtőszekrényben, 2°C – 8°C-on kell tárolni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz a Zometa?**

- A Zometa hatóanyaga a zoledronsav. 4 mg zoledronsavat tartalmaz palackonként, mely

- 4,264 mg zoledronsav-monohidrátnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

Milyen a Zometa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zometa oldat formájában, egy tiszta, színtelen műanyag palackban kerül forgalomba. Egy palack 100 ml oldatot tartalmaz.

Minden dobozban egy palack található. A Zometa egy palackot tartalmazó egységcsomagolás vagy 4 vagy 5 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolás formájában kerül forgalomba, melyek mindegyike 1 palackot tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írország

Gyártó

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Ausztria

Vagy

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon közvetlenül a forgalomba hozatali engedély jogosultjához, vagy, amennyiben létezik, a helyi képviselőhöz:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ INFORMÁCIÓ

Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zometa-t?

- A Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió 4 mg zoledronsavat tartalmaz 100 ml infúziós oldatban, egészséges veseműködésű betegeknél történő közvetlen felhasználásra.
- Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot ki kell dobni! Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni. Az infúzió elkészítése során aseptikus módszereket kell követni.
- Mikrobiológiai szempontból az oldatot az első felnyitás után azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás közbeni tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős. Ez nem lehet hosszabb, mint 24 óra, 2°C – 8°C között tárolva, kivéve, ha az oldás kontrollált, validált aseptikus körülmények között történt. A hűtőszekrényben tárolt oldatot ezután az alkalmazás előtt hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni.
- A zoledronsavat tartalmazó oldatot tilos tovább hígítani, vagy más infúziós oldatokkal összekeverni. Egyszeri, 15 perces intravénás infúzióként adják be, külön infúziós szereléken át. A betegek hidrátsági állapotát a Zometa alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidrátságuk.
- Az egészséges veseműködésű betegeknél a Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió azonnal, további előkészítés nélkül felhasználható. Az enyhén - közepesen súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél csökkentett dózisok alábbi utasítás szerinti elkészítése szükséges.

Azon betegek csökkentett dózisainak elkészítéséhez, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance-e ≤ 60 ml/perc, lásd az alábbi, 1. táblázatot. Szívja ki a palackból a Zometa oldat javallott dózisát, és pótolja azt azonos térfogatú steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval.

1. táblázat A Zometa 4 mg/100 ml oldatos infúzió csökkentett dózisainak elkészítése

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	Szívja ki az alábbi mennyiséget a Zometa oldatos infúzióból (ml)	Pótolja az alábbi mennyiségű steril, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval (ml)	Korrigált dózis (mg zoledronsav 100 ml-ben) *
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

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

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

Hogyan kell tárolni a Zometa-t?

- A Zometa gyermekektől elzárva tartandó!
- Ne használja a Zometa-t a dobozon feltüntetett lejárati időn túl.
- A bontatlan palack nem igényel különleges tárolást.
- A palack felbontása után, a mikrobiális kontamináció elkerülése érdekében a készítményt azonnal fel kell használni.