I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Accord 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üvegben 5 ml koncentrátum található, amely 4 mg zoledronsavat tartalmaz (zoledronsav-monohidrát formájában).

1 ml koncentrátum 0,8 mg zoledronsavat tartalmaz (zoledronsav-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Fehér és színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő felnőtt betegek csontrendszert 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 Zoledronsav Accord-ot csak az intravénás biszfoszfonátok alkalmazásában jártas egészségügyi szakember írhatja fel és adhatja be. A Zoledronsav Accord-dal kezelt betegeknek oda kell adni a betegtájékoztatót és a betegeknek szóló emlékeztető kártyát.

Adagolás

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzése
Felnőttek és idősek
Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert 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 csontrendszert 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 szérum kalciumszint ≥ 12,0 mg/dl vagy 3,0 mmol/l) az ajánlott adag egy egyszeri 4 mg-os zoledronsav dózis.

Vesekárosodás

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

Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzése:
Myeloma multiplexben vagy szolid tumorokból eredő metasztatikus csontelváltozásokban szenvedő betegek zoledronsav-kezelésének megkezdésekor meg kell határozni a szérum kreatininszintet és a kreatinin-clearance-et. A kreatinin-clearance a Cockcroft-Gault képlet segítségével számolható ki a szérum kreatininből. A zoledronsav nem javasolt azon betegek számára, akiknek a kezelés megkezdése előtt súlyos vesekárosodásuk volt (aminek az e populációra vonatkozó definíciója: kreatinin-clearance < 30 ml/perc). A zoledronsav klinikai vizsgálatai során kizárták azokat a betegeket, akiknek a szérum kreatininszintje 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 zoledronsav adagok javasoltak (lásd még 4.4 pont):

Kiindulási kreatinin-clearance (ml/perc)	**Javasolt zoledronsav-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 a 75 ml/perc kreatinin-clearance-ű betegek esetében.

A kezelés megkezdését követően a zoledronsav minden egyes adagjának beadása előtt meg kell mérni a szérum kreatininszintet, 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 kreatiniszintű (> 1,4 mg/dl vagy > 124 µmol/l) betegek esetében, ha a növekedés 1 mg/dl vagy 88 µmol/l.

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

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

Az alkalmazás módja

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

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

Útmutatás a Zoledronsav Accord csökkentett adagjainak az elkészítéséhez

Szívja fel a koncentrátum megfelelő mennyiségét, szükség szerint, az alábbiak figyelembe vételével:
- 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 zoledronsav 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 felhígítani. Az adagot egyszeri intravénás infúzióban kell beadni, amely nem tarthat 15 percnél rövidebb ideig.

Az elkészített Zoledronsav Accord koncentrátumot 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 zoledronsav alkalmazása előtt és azt követően kellően hidrált állapotban kell tartani.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megfontolások

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

A szívelégtelenség kockázatának kitett betegek túlzott hidrálását kerülni kell.

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

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

Veseelégtelenség

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

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

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

csontrendszert érintő események prevenciójára adott zoledronsav ajánlott dózisainak krónikus alkalmazásakor, habár sokkal ritkábban.

A zoledronsav minden egyes adagjának beadása előtt meg kell határozni a betegek szérum kreatininszintjét. Azoknál a csontmetasztázisos betegeknél, akiknek enyhe-, közepes fokú vesekárosodásuk van, a kezelés megkezdése a zoledronsav kisebb adagjaival javasolt. A zoledronsav alkalmazása felfüggesztendő azon betegek esetében, akiknél a kezelés ideje alatt veseműködés romlás következik be. A kezelés csak akkor kezdhető el újra, amennyiben a szérum kreatininszint már nem haladja meg 10%-kal a kiindulási értéket. A zoledronsav-kezelést ugyanabban a dózisban kell újrakezdeni, 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 ≥ 400 μmol/l vagy ≥ 4,5 mg/dl a TIH-es, ill. ≥ 265 μmol/l vagy ≥ 3,0 mg/dl a csontmetasztázisos daganatos), ill. a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vonatkozó farmakokinetikai adatok is korlátozottak, a zoledronsav-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 során nem gyakran számoltak be állkapocs osteonecrosisról (ONJ) Zolendronsav Accord-ot 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
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- Egyidejű kezelések: kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok (lásd 4.5 pont), a nyak és fej sugárterápiája, kortikoszteroidok, dohányzás
- Fogbetegség az anamnézisben, gyenge szájhigiéne, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások (pl. foghúzások) és rosszul illeszkedő protézis

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégeztetésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a Zoledronsav Accord-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 osteonecrosisa alakul ki, a szájsebészeti beavatkozás ronthatja az állapotot. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy amennyiben fogászati bevatkozásra van szükség, a biszfoszfonát kezelés megszakítása csökkenti-e az állkapocs osteonecrosis kockázatát.
Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél az állkapocs osteonecrosisa 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 lokalozációk osteonecrosisa
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 jelentkezik.

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

Csont- és izomrendszeri fájdalom

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

A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a 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 zoledronsavval 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 Zoledronsav Accord-ot olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek ismerten hypocalcaemiát okoznak, mivel szinergista hatásuk lehet, ami súlyos hypocalcaemiát eredményez (lásd 4.5 pont). A Zoledronsav Accord-kezelés megkezdése előtt a szérum kalciumszintet meg kell mérni, és a hypocalcaemiát korrigálni kell. A betegeket megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlásban kell részesíteni.

A Zoledronsav Accord nátriumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag nátriummentes. Ha azonban a beadás előtti Zoledronsav Accord hígítása konyhasóoldattal (0,9%-os (m/V) nátrium-klorid oldat) történik, akkor a nátrium dózisa nagyobb lehet.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

Myeloma multiplexes betegekben a vesekárodás kockázata megnőhet, ha a zoledronsavat talidomiddal adják együtt.

Zoledronsav 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 nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a zoledronsav tekintetében. Az állatokon végzett kísérletekben a zoledronsav reprodukciós toxicitást mutatott (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A zoledronsavat a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni. A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék a teherbeesést.

Szoptatás

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

Termékenység

A zoledronsav szülő és F1 generáció fertilitására gyakorolt, potenciális mellékhatásait patkányoknál értékelték. Az eredmény fokozott farmakológiai hatásokat mutatott, amelyek vélhetően a vegyületnek a csontrendszeri kalcium-metabolizációt gátló hatásával 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 gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az olyan mellékhatások, mint a szédülés és a somnolencia befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ezért a Zoledronsav Accordalkalmazása mellett

gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni csak óvatosan lehet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

Az alábbiak a zoledronsav alkalmazásával járó, fontos azonosított kockázatok az engedélyezett indikációkban:
beszűkült veseműködés, az állkapocs osteonecrosisa, 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 (≥1/10)
Gyakori (≥1/100 – <1/10)
Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)
Ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
Nagyon ritka (<1/10 000)
Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

		ájuláshoz vagy a keringés összeomlásához vezető hypotonia
	Ritka:	Bradycardia, szívritmuszavar (hypocalcaemia következtében)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
	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), izzadékonyság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
	Gyakori:	Csontfájdalom, myalgia, arthralgia, generalizált fájdalom
	Nem gyakori:	Izomgörcsök, az állkapocs osteonecrosisa
	Nagyon ritka	A külső hallójárat és egyéb anatómiai lokalizációk, mint a femur és a csípő osteonecrosisa (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
	Gyakori:	Vesekárosodás
	Nem gyakori:	Akut veseelégtelenség, haematuria, proteinuria
	Ritka:	Szerzett Fanconi-szindróma
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
	Gyakori:	Láz, influenzaszerű tünetek (beleértve: fáradtság, hidegrázás, gyengélkedés és kipirulás)
	Nem gyakori:	Asthenia, peripheriás oedema, a beadás helyének reakciói (beleértve: fájdalom, irritatio, duzzanat, induratio), mellkasi fájdalom, súlygyarapodás, anaphylaxiás reakció/sokk, urticaria
	Ritka:	Arthritis és ízületi duzzanat, mint az akut fázis reakció tünete
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
	Nagyon gyakori:	Hypophosphataemia
	Gyakori:	A vér kreatinin- és ureaszint emelkedése, hypocalcaemia
	Nem gyakori:	Hypomagnesaemia, hypokalaemia
	Ritka:	Hyperkalaemia, hypernatraemia

Kiválasztott mellékhatások leírása:

Beszűkült veseműködés

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

után a betegeknél a veseműködés romlásáról, veseelégtelenségig történő progresszióról és dialízisről számoltak be (lásd 4.4 pont).

Az állkapocs osteonecrosisa
Túlnyomórészt a csont reszorpcióját gátló gógyszerekkel, például zoledronsavval kezelt daganatos betegeknél az állkapocs osteonecrosisáról számoltak be (lásd 4.4 pont). Közülük sok beteg kemoterápiát és kortokoszteroidokat is kapott, és esetükben helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist. A jelentett esetek legtöbbje foghúzáson, vagy más szájsebészeti beavatkozáson átesett daganatos betegekre vonatkozott.

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

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

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

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

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

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

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

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

- *In vivo:* Az osteoclast okozta csontreszorpció gátlása, ami megváltoztatva a csontvelő 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 szerekkel való szinergista citosztatikus hatás, antiadhéziós/inváziós aktivitás.

<u>Előrehaladott, csontot is involváló, rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedő betegek csontrendszert érintő eseményeinek megelőzésére végzett klinikai vizsgálati eredmények</u>
Az első, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatban prostatacarcinomás betegekben a 4 mg zoledronsavat placebóval hasolították 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 placebo csoportban beszámoltakhoz képest, a különbség a 3., 9., 21., és 24. hónapban szignifikánssá vált. Kevesebb 4 mg zoledronsavval kezelt beteg szenvedett patológiás törést is. A kezelés hatása kevésbé volt kifejezett a blastos laesiokat mutató betegekben. A hatásosságra vonatkozó eredményeket a 2. táblázat mutatja.

Egy második, szolid daganatokat (emlő- és 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 felölelve)

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

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

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

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

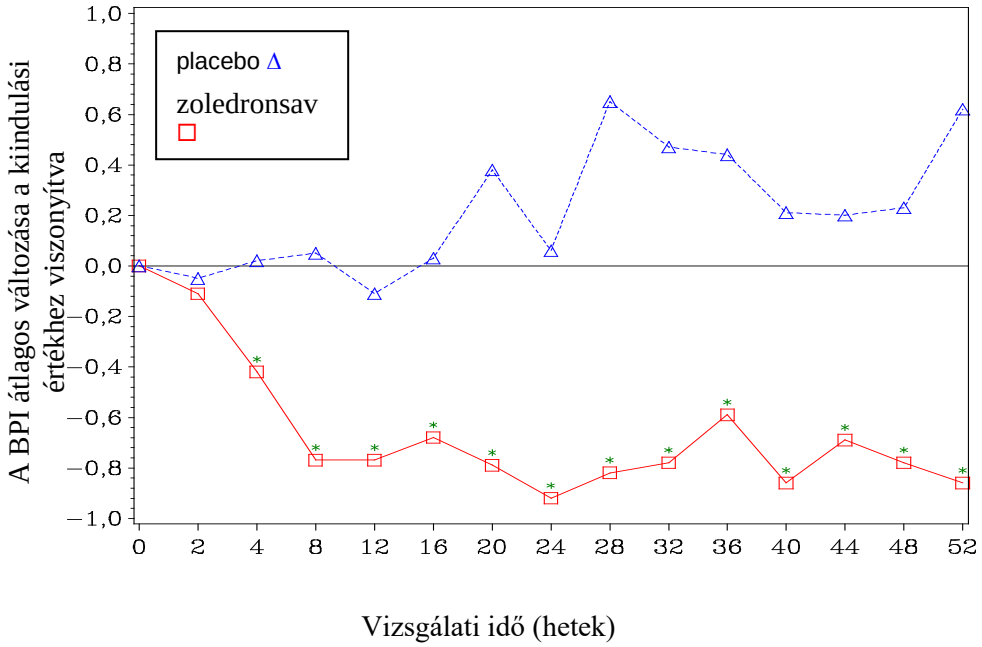
* Beleértve a csigolya- és nem-csigolyafrakturákat.
** Az összes skeletalis esemény (összmennyiség és az egyes eseményekig eltelt idő a vizsgálat alatt).
NÉ Nem érte el.
NA Nem alkalmazható.

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

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

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



CZOL446EUS122/SWOG vizsgálat

Ebben a megfigyeléses vizsgálatban az volt az elsődleges cél, hogy megbecsüljék az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) 3 év utáni összesített incidenciáját zoledronsavat kapó, csontáttétes 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.

<u>Klinikai vizsgálati eredmények a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésében</u>
Tumor indukálta hypercalcaemiában (TIH-ben) végzett klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a zoledronsav csökkenti a szérum kalciumszintet és a vizelettel történő kalciumürítést. A Fázis I. dóziskereső vizsgálatban enyhe-középsúlyos TIH-ben szenvedő betegekben 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 (pivotál vizsgálat) eredményeinek összevetésével. A korrigált szérum kalciumszint 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 szérum kalciumszintnek ≥ 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.

Gyermekpopuláció

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

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

Az ebben a populációban tapasztalt mellékhatások típusai hasonlóak voltak azokhoz a reakciókhoz, melyeket korábban a csontrendszert érintő előrehaladott rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő felnőttek esetén már megfigyeltek (lásd 4.8. pont). Az előfordulási gyakoriság szerint csoportosított mellékhatásokat a 6. táblázat szemlélteti.
Nagyon gyakori (≥1/10)
Gyakori (≥1/100 – <1/10)
Nem gyakori (≥1/1000 –<1/100)

Ritka (≥1/10 000 –<1/1000)
Nagyon ritka (<1/10 000)
Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

6. táblázat: Súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekgyógyászati betegekben megfigyelt mellékhatások[1]

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

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

A súlyos osteogenesis imperfectában szenvedő 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 csükkent.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a zoledronsav tartalmú referenciakészítmény 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 $t_{½\alpha}$ 0,24 és $t_{½\beta}$ 1,87 óra, melyet hosszú eliminációs fázis követ, ahol a terminális féléletidő, $t_{½\gamma}$ 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 ± 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 ± 2,5 l/óra, függetlenül az alkalmazott adagtól, nemtől, kortól, rassztól és testtömegtől. Az infúziós idő 5-ről 15 percre történő növelése a zoledronsav koncentráció 30%-os csökkenését okozta az infúzió végére, de a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékre nem volt hatása.

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

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

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

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

Speciális betegcsoportok

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás

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

Szubkrónikus és krónikus toxicitás

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

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

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

Reprodukciós toxicitás

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

Mutagenitás és karcinogenitás

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Nátrium-citrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

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

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

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

Alkalmazás közben kémiailag és fizikailag stabil 36 órán keresztül 2°C – 8°C között tárolva.

Feloldás után: Mikrobiológiai szempontból a készítményt 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 a feloldása ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között került sor.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
Az elkészített gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tiszta cikloolefin kopolimerből készült 5 ml-es műanyag injekciós üveg klórbutil gumi dugóval és lepattintható elemmel ellátott alumínium kupakkal.

1, 4 vagy 10 injekciós üveget tartalmazó ampulla.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Beadás előtt egy injekciós üvegből kivett 5 ml koncentrátumot vagy a szükség szerint kivett mennyiségű koncentrátumot tovább kell hígítani 100 ml kalciumments infúziós oldattal (0,9%-os (m/v) injekcióhoz való nátrium-klorid oldat vagy 5%-os (m/v) glükózoldattal).

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

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

Kizárólag tiszta, részecskéktől és elszíneződéstől mentes oldatot szabad alkalmazni.

Helyes, ha az egészségügyi szakemberek a fel nem használt Zoledronsav Accordotnem 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/834/001
EU/1/13/834/002
EU/1/13/834/003

9. AZ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 16.01.2014
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. november 20

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Lengyelország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai 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
DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zoledronsav Accord 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg zoledronsavat tartalmaz injekciós üvegenként (zoledronsav-monohidrátként).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit (E421), nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg
4 injekciós üveg
10 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás feloldás után.
Kizárólag egyszeri 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

Felhasználható:
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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/834/001- 1 injekciós üveg
EU/1/13/834/002- 4 injekciós üveg
EU/1/13/834/003- 10 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

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)

Zoledronsav Accord 4 mg/5 ml steril koncentrátum
zoledronsav
Feloldás utáni iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁS KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zoledronsav Accord 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
zoledronsav

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely 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 szakszemélyzethez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

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

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

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

2. Tudnivalók a Zoledronsav Accord beadása előtt

Gondosan kövesse az orvosától kapott valamennyi utasítást.

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

Nem adható be Önnek a Zoledronsav Accord:
- szoptatás ideje alatt.
- ha allergiás a zoledronsavra, egyéb biszfoszfonátra (ebbe a hatóanyagcsoportba tartozik a Zoledronsav Accord is) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Zoledronsav Accord-kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:
- **veseproblémái** vannak vagy voltak.

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

Amíg Zoledronsav Accord-dal 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 biszfoszfonát-kezelést kaptak (csontbetegségek megelőzésére vagy kezelésére használják), nagyobb az állkapocs osteonecrosis kialakulásának veszélye.

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

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

Gyermekek és serülők
A Zoledronsav Accord nem ajánlott 18 év alatti serdülőknek és gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a Zoledronsav Accord
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét 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 csontritkulás és a magas kalciumszint kezelésére szolgáló gyógyszer), kacsdiuretikumok (magasvérnyomás vagy ödéma kezelésére szolgáló vízhajtó) vagy más kalciumszint-csökkentő gyógyszerek, mivel a biszfoszfonátokkal történő egyidejű alkalmazása a vér kalciumszintjének túlzott csökkenését okozhatja.
- talidomid (egy olyan gyógyszer, amit egy bizonyos, a csontot is érintő vérrák kezelésére alkalmaznak) vagy bármilyen más gyógyszer, ami károsíthatja a veséit.
- Más olyan gyógyszerek, amelyek szintén zoledronsavat tartalmaznak, és amelyeket a csontritkulás és egyéb, nem daganatos eredetű csontbetegségek kezelésére alkalmaznak, vagy bármilyen más biszfoszfonát, mivel ezeknek a gyógyszereknek a Zoledronsav Accord-dal történő egyidejű alkalmazásakor jelentkező, kombinált hatása nem ismert.
- Anti-angiogén gyógyszerek (rákkezelésben alkalmazzák), mivel ezen gyógyszerek Zoledronsav Accord-dal történő együttes adásakor az állkapocs osteonecrosisának (ONJ) megnövekedett kockázatáról számoltak be.

Terhesség és szoptatás

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

A Zoledronsav Accord nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Zoledronsav Accord nátriumot tartalmaz.
Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag nátriummentes. Ha kezelőorvosa a Zoledronsav Accord hígítására konyhasóoldatot használ, akkor a nátrium adagja nagyobb lehet.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zoledronsav Accord-ot?

- A Zoledronsav Accord-ot 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 szakszemélyzetnek valamennyi egyéb utasítását.

Mennyi Zoledronsav Accord-ot fognak beadni Önnek?
- Egyszerre általában 4 milligrammot adnak be a zoledronsavból.
- Amennyiben vesebetegségben szenved, orvosa a vesekárosodás mértékétől függően kisebb adagot ad majd be Önnek.

Milyen gyakran adják be a Zoledronsav Accord-ot?
- Ha Önt a csontáttétek csontrendszeri szövődményeinek megelőzése érdekében kezelik, akkor egy Zoledronsav Accord-infúziót fognak minden harmadik vagy negyedik héten adni Önnek.
- Ha Önt a vérében lévő kalcium mennyiségének csökkentése érdekében kezelik, akkor rendszerint csak egy Zoledronsav Accord infúziót fognak adni Önnek.

Hogyan adják be a Zoledronsav Accord-ot?
- A Zoledronsav Accord-ot vénába csepegtetve adják (infúzió), aminek legalább 15 percig kell tartania, és intravénás oldatként önmagában, elkülönített infúziós szereléken át kell beadni.

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

Ha az előírtnál több Zoledronsav Accord-ot 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.

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

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. 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 állkapcson, váladékozás. az állkapocsban kialakuló zsibbadás vagy elnehezülés érzés vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocsban kialakuló csontkárosodás (csontelhalás) tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha a Zoledronsav Accord-kezelés során, vagy a kezelés befejezése után ilyen tüneteket észlel.
- A változó kor után kialakuló csontritkulásra 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 állkapcson kívül már csontokban, főként a csípőben és a combcsontban is előfordulhat csontelhalás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Zoledronsav Accord-kezelés során, vagy a kezelés abbahagyása után olyan tüneteket észlel, mint fájdalom vagy ízületi merevség megjelenése, vagy súlyosbodása.

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

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):
- Alacsony foszfátszint a vérben.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
- Fejfájás és influenzaszerű tünetek, mint láz, fáradtság, gyengeség, álmosság, 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, bőrviszketés.
- Magas vérnyomás, nehézlégzés, szédülés, szorongás, alvászavarok, ízérzés zavarok, remegés, a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása, hasmenés, székrekedés, hasi fájdalom, szájszárazság.
- A fehérvérsejtek és a vérlemezkék alacsony száma.
- Alacsony magnézium- és káliumszint a vérben. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja ezt, és megtesz minden szükséges intézkedést.
- Testtömeg-növekedés.
- Fokozott izzadás.
- Álmosság.
- 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 csontritkulás 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 cselekvőképtelenséget okoz.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zoledronsav Accord-ot tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a szakszemélyzet ismeri, hogyan kell a Zoledronsav Accord-ot szakszerűen tárolni (lásd 6. pont).

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zoledronsav Accord
- Hatóanyaga a zoledronsav. 4 mg zoledronsavat tartalmaz (zoledronsav-monohidrát formájában).

- Egyéb összetevők mannit, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz.

Milyen a Zoledronsav Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás
A Zoledronsav Accord-ot az injekciós üveg folyékony koncentrátum formájában tartalmazza. Egy injekciós üveg 4 mg zoledronsavat tartalmaz.

Minden dobozban egy koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg található. A Zoledronsav Accord forgalmazott csomagolási egységei 1, 4 vagy 10 injekciós üveget tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó
A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Lengyelország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

A következő információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hogyan kell elkészíteni és alkalmazni a Zoledronsav Accord-ot?

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

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

Csökkentett Zoledronsav Accord adagok elkészítésének leírása:
Szívja fel a folyékony 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 aszeptikus módszereket kell követni.

- Alkalmazás közben kémiailag és fizikailag stabil 36 óráig 2°C – 8°C között tárolva. Mikrobiológiai szempontból a 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 hidráltsági állapotát a Zoledronsav Accord alkalmazása előtt és után figyelemmel kell kísérni annak érdekében, hogy biztos legyen a kellő hidráltságuk.

- Az infúzióhoz használatos különféle PVC, polietilén és polipropilén vezetékekkel végzett vizsgálatok a Zoledronsav Accorddal nem mutattak inkompatibilitást.

- Mivel a Zoledronsav Accord más intravénásan alkalmazott anyagokkal való kompatibilitására nincs adat, a Zoledronsav Accordot tilos egyéb gyógyszerekkel/hatóanyagokkal keverni, és minden esetben külön infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Hogyan kell tárolni a Zoledronsav Accord-ot?

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