KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OSSİ 4 mg/5 mL I.V. konsantre infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
5 mL konsantre çözelti:
Zoledronik asit (susuz)…….. 4 mg (4,264 mg zoledronik asit monohidrat şeklinde)

Yardımcı madde(ler):
Sodyum sitrat…….24 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti.
5 mL'lik flakon içinde renksiz, berrak çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Radyolojik yöntemlerle litik lezyon gösterilmiş olan multiple myelomalı hastalarda ve kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon tedavisi, kemiğe yönelik cerrahi müdahale veya hiperkalsemi) önlenmesi ve maligniteye bağlı hiperkalsemi (albümine göre-düzeltilmiş serum kalsiyumu olarak tanımlanır (cCa) >12 mg/dL [3 mmol/L]) tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:
Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi
Erişkinler ve yaşlılar
Kemik tutulumu olan erişkin ve yaşlı ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesinde önerilen doz her 3 ila 4 haftada bir 4 mg zoledronik asittir.

Aynı zamanda hastalara günde 500 mg oral kalsiyum ve 400 IU D vitamini takviyesi yapılmalıdır.

İskeletle ilişkili olayları önlemek üzere kemik metastazları olan hastaları tedavi etme kararında tedavi etkisinin 2 - 3 ayda başladığı dikkate alınmalıdır.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi
Erişkinler ve yaşlılar
Hiperkalsemide (albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu ≥ 12 mg/dL veya 3 mmol/L) erişkin ve yaşlı hastalarda tek doz 4 mg zoledronik asit kullanılması önerilmektedir.

Uygulama şekli:
OSSİ hastalara sadece intravenöz bifosfonatları uygulama konusunda deneyimli sağlık uzmanları tarafından uygulanmalıdır.

100 mL'de seyreltilmiş OSSİ 4 mg konsantre infüzyon çözeltisi en az 15 dakika süresince tekli intravenöz infüzyon olarak verilmelidir.

OSSİ kalsiyum ya da Ringer Laktat çözeltisi gibi iki değerlikli katyon içeren diğer infüzyon solüsyonları ile karıştırılmamalıdır ve diğer tüm ilaçlardan ayrı olarak, tek bir kerede, tek bir intravenöz solüsyon şeklinde uygulanmalıdır.

Hastaların OSSİ uygulamasından önce ve sonrasında yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

Düşük OSSİ dozlarının hazırlanma talimatı
30 ila 60 mL/dk KLkr olarak tanımlanan hafif ila orta derecede renal bozukluğu olan hastalarda, maligniteye bağlı hiperkalsemisi olanlar haricinde azaltılmış OSSİ dozajları önerilmektedir.

Azaltılmış dozlarda OSSİ konsantre çözelti hazırlamak üzere gereken hacimde sıvı konsantreyi, aşağıdaki gibi enjektöre çekin:

4,4 mL	3,5 miligramlık doz için
4,1 mL	3,3 miligramlık doz için
3,8 mL	3 miligramlık doz için

Çekilen miktardaki sıvı konsantre, 100 mL, steril a/h %0,9 sodyum klorür solüsyonu veya a/h %5 glukoz solüsyonu kullanılarak daha da seyreltilmelidir. Doz, 15 dakikadan daha kısa sürmeyecek tek bir intravenöz infüzyon şeklinde verilmelidir.

OSSİ konsantre çözeltisi kalsiyum ya da laktatlı Ringer çözeltisi gibi iki değerlikli katyon içeren diğer infüzyon çözeltileri ile karıştırılmamalıdır ve tek bir intravenöz solüsyon şeklinde ayrı bir intravenöz hattan uygulanmalıdır.

OSSİ uygulamasından önce ve sonra hastalarda iyi düzeyde hidrasyon sağlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi:
Maligniteye bağlı hiperkalsemisi (HCM) ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda OSSİ tedavisi yalnızca, bu tedavinin riskleri ve faydaları değerlendirildikten sonra düşünülmelidir.

Serum kreatinin düzeyi >400 mikromol/L veya >4,5 mg/dL olan hastalar, klinik çalışmalara alınmamıştır. Serum kreatinin düzeyi < 400 micromol/L ya da < 4,5 mg/dL olan maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi gören hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi:
Multiple miyeloması veya solid tümörlerin metastatik kemik lezyonları olan hastalarda zoledronik asit tedavisine başlanırken, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerensi (KL_{kr}) ölçülmelidir. Kreatinin klerensi, Cockfort-Gault formülü kullanılarak, serum kreatinin

düzeylerinden hesaplanır. Tedaviye başlamadan önce, kreatinin klerensi <30 mL/dk olarak saptanan, ciddi böbrek bozukluğu olan hastalara zoledronik asit verilmesi önerilmemektedir.

Serum kreatinin düzeyi > 265 mikromol/L veya > 3 mg/dL olan hastalar, zoledronik asit ile yapılan klinik çalışmalara dahil edilmemiştir.

Kemik metastazları olan ve tedavinin başlatılmasından önce hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30-60 mL/dakika) olan hastalarda, aşağıdaki zoledronik asit dozlarının kullanılması önerilir (bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri):

Başlangıçtaki kreatinin klerensi (mL/dakika)	**Önerilen OSSİ dozu**
>60	4 mg
50 – 60	3,5 mg*
40 – 49	3,3 mg*
30 – 39	3 mg*

*Dozlar, hedef EAA (Eğri altında kalan alan) değerinin 0,66 (mg·saat/L) (kreatinin klerensi 75 mL/dakika) olduğu öngörülerek hesaplanmıştır. Dozun böbrek bozukluğu olan hastalarda azaltılmasıyla elde edilecek EAA değerinin kreatinin klerensi 75 mL/dakika olan hastalardakiyle aynı olması beklenmektedir.

Tedavinin başlangıcını takiben, böbrek fonksiyonu izlenmeli ve her zoledronik asit dozundan önce serum kreatinin düzeyi ölçülmeli, eğer böbrek fonksiyonu kötüleşiyorsa, tedavi durdurulmalıdır. Klinik çalışmalarda böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi, aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- Serum kreatinin düzeyi normal olan hastalar için (<1,4 mg/dL), ≥0,5 mg/dL yükselme
- Serum kreatinin düzeyi anormal olan hastalar için (>1,4 mg/dL), ≥1 mg/dL yükselme

Klinik çalışmalarda, kreatinin seviyesi başlangıç değerinin %10 limiti dahiline döndüğü durumlarda zoledronik asit tekrar kullanılmıştır (bkz. Bölüm 4.4). Zoledronik asit tedavisine, tedavinin kesintiye uğramasından önceki dozla devam edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği: Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalardaki klinik veriler sınırlı olduğundan, bu hasta popülasyonu için spesifik önerilerde bulunmak mümkün değildir.

Pediyatrik popülasyon: Zoledronik asit'in 1-17 yaş arası pediatrik hastalardaki güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- OSSİ; zoledronik asite veya diğer bifosfonatlara ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılığı olan hastalarda.
- Gebelik ve emzirme durumlarında (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar OSSİ uygulamasından önce yeterince hidrate olmaları açısından değerlendirilmelidirler.

Kalp yetmezliği riski olan hastalarda aşırı hidrasyondan sakınılmalıdır.

OSSİ tedavisine başlandıktan sonra, albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyum, fosfat ve magnezyum düzeyleri, serum kreatinin gibi standart hiperkalsemi ile ilişkili metabolik parametreler dikkatle izlenmelidir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ya da hipomagnezemi oluşursa, kısa vadeli destek tedavisi gerekli olabilir. Tedavi edilmemiş hiperkalsemili hastalarda genellikle hafif derecede de olsa böbrek bozukluğu mevcut bulunduğundan, böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi düşünülmelidir.

OSSİ'nin etkin maddesi olan zoledronik asiti içeren, osteoporoz ve kemiğin paget hastalığının tedavisinde de kullanılan ilaçlar mevcuttur. OSSİ ile tedavi görmekte olan bir hasta bu tür ilaçlarla veya diğer bifosfonat türevlerini içeren ilaçlarla eşzamanlı tedavi görmemelidir, çünkü bu ajanların kombine etkileri bilinmemektedir.

Zoledronik asit ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiş olsa da, bisfosfonat alan asetilsalisilik aside karşı duyarlı astmatik hastalarda bronkokonstriksiyon bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Maligniteye bağlı hiperkalsemisi bulunan ve böbrek fonksiyonunda bozulma kanıtı gösteren hastalar, OSSİ ile tedaviye devam edilmesinin olası yararlarının, ortaya çıkabilecek riskleri aşıp aşmadığı da göz önüne alınarak, uygun bir şekilde değerlendirilmelidir. (Bkz Bölüm 4.2).

Kemik metastazları olan hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi amacıyla tedavi kararı verilirken, tedavinin etkisinin 2-3 ayda başlayacağı düşünülmelidir.

Bifosfonatların böbrek fonksiyon bozukluğu raporlarıyla ilişkisi vardır. Böbrek fonksiyonunda kötüleşme potansiyelini arttırabilecek faktörler, dehidrasyon, önceden mevcut böbrek yetmezliği, çoğul zoledronik asit uygulamaları veya diğer bisfosfonat uygulamaları, nefrotoksik ilaç kullanımı ya da halen önerilmekte olandan daha kısa süreli bir infüzyonun kullanılması gibi faktörlerdir. 4 miligramlık zoledronik asit dozunun 15 dakikadan daha kısa sürmeyen bir infüzyonla verilmesi risk azalması sağlarsa da, böbrek fonksiyonu yine de kötüleşebilir. Başlangıç dozunda veya tek doz zoledronik asit kullanımından sonra hastalarda, böbrek fonksiyonunda kötüleşme, böbrek yetmezliğinde ilerleme ve diyaliz gereksinimi rapor edilmiştir. Serum kreatinin düzeyleri, iskeletle ilişkili olayların önlenmesi amacıyla önerilen dozlarla kronik zoledronik asit tedavisi uygulanan hastalarda da, daha seyrek olsa da yükselebilir.

Hastalardaki serum kreatinin düzeyleri, her zoledronik asit dozundan önce değerlendirilmelidir. Hafif- orta şiddette böbrek yetmezliğiyle birlikte kemik metastazları olan hastalarda tedaviye başlandığında, daha düşük zoledronik asit dozlarının kullanılması önerilir. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları kötüye giden hastalarda zoledronik asit tedavisi kesilmelidir. Ancak, serum kreatinin düzeyleri başlangıç değerinden en fazla %10 yüksek olması durumunda tekrar başlanmalıdır (bkz Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, bu popülasyondaki klinik güvenlilik ve farmakokinetik verilerin sınırlı olmasından ve zoledronik asit dahil, bifosfanatlarla tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu riski olmasından dolayı, OSSİ kullanımı önerilmez.

Klinik çalışmalarda şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, tedavi başlangıcındaki serum

kreatinin düzeyleri, maligniteye bağlı hiperkalsemi vakalarında ≥400 micromol/L veya ≥4,5 mg/dL; kanser ve kemik metastazı olan hastalarda sırasıyla ≥265 micromol/L veya ≥3 mg/dL) olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Ayrıca farmakokinetik çalışmalarda ise şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar başlangıçtaki kreatinin klerensi <30 mL/dakika olan hastalar olarak tanımlanmıştır. (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:
Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki klinik veriler sınırlı olduğundan, bu hasta popülasyonu için spesifik önerilerde bulunmak mümkün değildir.

Osteonekroz:
Çene osteonekrozu (ONJ):
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası koşullarda zoledronik asit kullanan hastalarda yaygın olmayan sıklıkla çene osteonekrozu (ONJ) bildirilmiştir.

Acil tıbbi durumlar hariç olmak üzere, ağızda açık yumuşak doku lezyonları olan hastalarda tedaviye başlamaktan ya da yeni bir tedavi kürü uygulamaktan kaçınılmalıdır. Eşzamanlı risk faktörleri olan hastalarda bisfosfonatlarla tedavi öncesinde uygun önleyici diş hekimliği tedbirlerini içeren bir diş muayenesi ve bireye özgü fayda-risk değerlendirmesi önerilir.

Bireysel ONJ gelişme riski değerlendirilirken aşağıdaki risk faktörleri dikkate alınmalıdır:
- Bisfosfonatın potensi (yüksek potense sahip bileşikler için daha yüksek risk), uygulama şekli (parenteral uygulama için daha yüksek risk) ve bisfosfonatın kümülatif dozu
- Kanser, komorbiditeler (örn. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon), sigara
- Eşzamanlı tedaviler: kemoterapi, anjiyogenez inhibitörleri (bkz. Bölüm 4.5), boyun ve baş radyoterapisi, kortikosteroidler
- Diş hastalığı öyküsü, kötü oral hijyen, periodontal hastalık, invazif dental prosedürler (örn. diş çekimleri) ve tam oturmayan protezler

Tüm hastalar zoledronik asit tedavisi sırasında yeterli düzeyde ağız hijyeni uygulamaya, rutin diş muayenelerinden geçmeye ve diş sallanması, diş ağrısı veya şişmesi ya da iyileşmeyen ağız yaraları ve akıntı gibi tüm oral semptomları derhal bildirmeye teşvik edilmelidir.

Tedavi süresince invazif dental prosedürler sadece dikkatli bir değerlendirme sonrasında gerçekleştirilmelidir ve zoledronik asit uygulamasından kısa süre öncesinde ve sonrasında kaçınılmalıdır. Bisfosfonat tedavisi esnasında, çene osteonekrozu gelişen hastalarda, diş ameliyatları durumu kötüleştirebilir. Dental uygulamalara gereksinim duyan hastalarda bisfosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azaltıp azaltmadığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

ONJ gelişen hastalarda yönetim planı, tedaviden sorumlu hekim ve bir diş hekimi ya da ONJ uzmanlığı olan ağız cerrahı arasında yakın işbirliği ile yapılmalıdır. Durum düzelene ve mümkün olduğunda katkı yapan risk faktörleri hafifleyene kadar zoledronik asit tedavisine geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Diğer anatomik bölgelerde osteonekroz:
Dış kulak yolunda osteonekroz:
Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bisfosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir.

Kronik kulak enfeksiyonları dahil olmak üzere kulak semptomları görülen bisfosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

Ek olarak, zoledronik asit ile tedavi edilen yetişkin kanser hastalarında ağırlıklı olmak üzere, kalça ve femur da dâhil olmak üzere diğer bölgelerin osteonekrozu ile ilgili seyrek bildirimler de olmuştur.

Kas iskelet ağrıları:
Pazarlama sonrası deneyimde, zoledronik asit dahil bisfosfonat alan hastalarda şiddetli ve bazen güçten düşürücü kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Semptomların başlamasına kadar geçen süre tedaviye başladıktan sonra bir gün ile aylar arasında değişmiştir. Tedavi kesildikten sonra hastaların çoğunda semptomlar ortadan kalkmıştır. Aynı ilaç ya da başka bir bifosfonat ile yeniden tedaviye başlandığında bir grupta semptomlar tekrarlamıştır.

Atipik femur kırıkları:
Başlıca osteoporoz için uzun vadeli tedavi gören hastalarda olmak üzere, bisfosfonat tedavisi ile atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları bildirilmiştir. Bu transvers ve kısa oblik kırıklar femur boyunca küçük trokanterden suprakondiler yükseltinin üzerine kadar herhangi bir yerde meydana gelebilir. Bu kırıklar minimum travma sonrasında veya travma yokluğunda meydana gelir ve bazı hastalar tam femur kırığı ile başvurmadan önce haftalar ila aylar öncesinde, sıklıkla stres kırıklarının görüntüleme özellikleri ile ilişkili kalça veya kasık ağrısı yaşayabilir. Kırıklar sıklıkla bilateraldir; bu nedenle bisfosfonat ile tedavi edilen ve bir femur cisim kırığı gelişen hastalarda kontralateral femur da incelenmelidir. Bu kırıkların yeterli düzeyde iyileşmediği bildirilmiştir. Atipik femur kırığı olduğu şüphe edilen hastalarda, bireysel fayda risk değerlendirmesi temelinde hasta değerlendirilene kadar bisfosfonat tedavisinin bırakılması düşünülmelidir.

Zoledronik asit tedavisi sırasında hastalara herhangi bir kalça, uyluk veya kasık ağrısını doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmeli ve bu tip semptomlarla başvuran hastalar tam olmayan femur kırığı açısından değerlendirilmelidir.

Hipokalsemi:
Zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda hospitalizasyona gerek duyulacak derecede hipokalsemi bildirilmiştir. Şiddetli hipokalsemi vakalarına sekonder olarak kardiyak aritmi ve nörolojik advers olaylar (nöbetler, tetani ve hipoestezi) bildirilmiştir. Hastaneye yatırılmayı gerektiren şiddetli hipokalsemi vakaları bildirilmiştir. Bazı durumlarda, hipokalsemi yaşamı tehdit edebilir. OSSİ, hipokalsemiye yol açan diğer ilaçlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır; çünkü bu ilaçlar sinerjistik bir etkiyle şiddetli

hipokalsemiye yol açabilir. OSSİ başlanmadan önce serum kalsiyum düzeyi ölçülmeli ve hipokalsemi düzeltilmelidir. Hastalar yeterli şekilde kalsiyum ve D vitamini ile takviye edilmelidir.

Sodyum içeriği:
Bu tıbbi ürün her 5 mililitresinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dikkate alınması gereken, öngörülen etkileşimler:
OSSİ gibi bisfosfonatlar aminoglikozidler, kalsitonin veya loop diüretikleri ile birlikte uygulandıklarında, her iki ilacın da additif etkisinin olabileceği ve bunun sonucunda gerekenden daha uzun süre daha düşük serum kalsiyum düzeyi oluşabileceği göz önüne alınarak dikkatli olunması önerilir. (4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) Zoledronik asit plazma proteinlerine kayda değer düzeyde bağlanmaz ve in vitro koşullarda P450 enzimlerini inhibe etmez (bkz. Bölüm 5.2) fakat resmi klinik etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında da dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında hipomagnezemi gelişme olasılığına dikkat gösterilmelidir.

Multipl miyelom hastalarında OSSİ, talidomid ile kombinasyon halinde kullanıldığında böbrek fonksiyon bozukluğu riski artabilir.

Anti-anjiyojenik tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavi gören hastalarda ONJ insidansında bir artış gözlenmiş olduğundan, OSSİ bu tıbbi ürünler ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir.

Dikkate alınması gereken gözlenmiş etkileşimler

OSSİ, antianjiogenik ilaçlarla eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu vakalarında artış gözlendiğinden, bu ilaçlarla eşzamanlı olarak uygulandığında dikkat gösterilmelidir.

Etkileşimlerin yokluğu:
Klinik çalışmalarda zoledronik asit yaygın olarak kullanılan antikanser ajanları, diüretikler, antibiyotikler ve analjeziklerle eşzamanlı olarak uygulanmış ve klinik açıdan belirgin etkileşimler meydana gelmemiştir.

Multiple miyelomlu hastalarda OSSİ, talidomid ile birlikte kullanıldığında böbrek yetmezliği riski artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, OSSİ tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları gerekmektedir. OSSİ gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Zoledronik asitin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

OSSİ, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Zoledronik asidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. OSSİ emziren kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Zoledronik asit sıçanlarda parental ve F1 neslinin fertilitesi üzerindeki potansiyel advers etkiler açısından değerlendirilmiştir. Bu, bileşiğin iskelet kalsiyum metabolizmasını inhibe etmesi sonucu doğum dönemi hipokalsemi ile ilişkili olduğu kabul edilen aşırı farmakolojik etkiler, bir bifosfonat sınıfı etkisi olan distosi ve çalışmanın erken sonlandırılması ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle bu bulgular zoledronik asidin insanlarda fertilite üzerindeki kesin etkisini belirlemek açısından yetersizdir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Baş dönmesi ve uyku hali gibi yan etkilerin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri olabilir. OSSİ, kullanımı esnasında araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti:
Zoledronik asit, uygulamasını takiben üç gün içinde yaygın olarak, kemik ağrısı, ateş, yorgunluk, eklem ağrısı, kas ağrısı ve titremeleri ve eklemlerde şişliğin ardından ağrı içeren semptomlarla bir akut faz reaksiyonu, bildirilmiştir; bu semptomlar genellikle birkaç gün içerisinde düzelir (bkz. Seçili advers reaksiyonun tanımı alt bölümü).

Onaylanmış endikasyonlarında zoledronik asit, ile belirlenen önemli riskler şunlardır: renal fonksiyon bozukluğu, çene osteonekrozu, akut faz reaksiyonu hipokalsemi, oküler advers

olaylar, atrial fibrilasyon ve anafilaktik reaksiyon, inerstisyel akciğer hastalığı. Bu advers reaksiyonların her biri için sıklıklar aşağıda sunulmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklığı tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın	: Anemi
Yaygın olmayan	: Trombositopeni, lökopeni
Seyrek	: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan	: Aşırı duyarlılık reaksiyonu
Seyrek	: Anjiyoödem

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan	: Anksiyete, uyku bozukluğu
Seyrek	: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın	: Baş ağrısı, parestezi
Yaygın olmayan	: Baş dönmesi, parestezi, tat bozuklukları, hipoestezi, hiperestezi, tremor, uyku hali
Çok seyrek	: Konvülsiyon, hipoestezi ve tetani (hipokalsemiye sekonder).

Göz hastalıkları

Yaygın	: Konjonktivit
Yaygın olmayan	: Bulanık görme, göz akı iltihabı, orbital inflamasyon
Seyrek	: Üveit
Çok seyrek	: Episklerit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan	: Hipertansiyon, hipotansiyon, atriyal fibrilasyon, dolaşım sisteminde çöküş veya senkopa yol açan hipotansiyon
Seyrek	: Bradikardi, kardiyak aritmi (hipokalsemiye sekonder)

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan	: Dispne, öksürük, bronkokonstriksiyon
Seyrek	: İnterstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın	: Bulantı, kusma, iştah azalması
Yaygın olmayan	: Diyare, konstipasyon, karın ağrısı, dispepsi, stomatit, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan	: Kaşıntı, döküntü (eritematöz ve maküler döküntüler dahil), terleme artışı

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın	: Kemik ağrısı, miyalji, artralji, genel vücut ağrısı
Yaygın olmayan	: Çene osteonekrozu, kas krampları
Seyrek	: Atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bisfosfonat sınıfı advers reaksiyonu)
Çok seyrek	: Dış kulak yolunda ve kalça ve femur da dâhil olmak üzere diğer anatomik bölgelerde osteonekroz (bisfosfonat sınıfı advers reaksiyonu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın	: Böbrek bozukluğu
Yaygın olmayan	: Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri
Seyrek	: Kazanılmış Fanconi sendromu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın	: Ateş, grip benzeri sendrom (yorgunluk, rigor, keyifsizlik ve ateş basması dahil)
Yaygın olmayan	: Asteni, periferik ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, iritasyon, şişme, sertleşme, kızarma dahil), göğüs ağrısı, kilo artışı, anafilaktik reaksiyon/şok, ürtiker
Seyrek	: Akut faz reaksiyonunun artrit ve eklemlerde şişlik semptomları.

Araştırmalar

Çok yaygın	: Hipofosfatemi
Yaygın	: Kan kreatinini ve Kan üresinde artış, hipokalsemi
Yaygın olmayan	: Hipomagnezemi, hipokalemi
Seyrek	: Hiperkalemi, hipernatremi

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımları:

Renal fonksiyon bozukluğu:

Zoledronik asit renal fonksiyon bozukluğu raporları ile ilişkilendirilmiştir. Kemiği tutan ilerlemiş maligniteleri olan hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi için zoledronik asit kayıt çalışmalarından elde edilen güvenlilik verilerinde yapılan birleştirilmiş bir analizde, zoledronik asit ile ilişkili olduğundan şüphe edilen renal fonksiyon bozukluğu advers olaylarının sıklığı (advers reaksiyonlar) şu şekildedir: multipl miyelom (%3,2), prostat kanseri (%3,1), meme kanseri (%4,3), akciğer ve diğer solid tümörler (%3,2). Renal fonksiyonda bozulma potansiyelini artırabilecek faktörler dehidratasyon, önceden mevcut olan renal

bozukluk, çok sayıda zoledronik asit veya diğer bifosfonat siklusunun yanı sıra eşzamanlı nefrotoksik tıbbi ürünlerin kullanılması veya halihazırda önerilenden daha kısa bir infüzyon süresinin kullanılmasını içerir. Hastalarda ilk veya tekli zoledronik asit dozundan sonra renal bozukluk, renal yetmezliğe ilerleyiş ve diyaliz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5).

Çene osteonekrozu:
Özellikle kanseri bulunan ve zoledronik asit da dahil olmak üzere bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda, osteonekroz vakaları (çene) bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4). Hastaların çoğu aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroidler almaktaydı ve osteomiyelit dahil lokal enfeksiyon belirtileri vardı. Raporların büyük kısmı diş çekimi ya da diğer dental cerrahiler gerçekleştirilmiş kanser hastaları ile ilgidir.

Atriyal fibrilasyon:
Postmenopozal osteoporoz (PMO) tedavisinde yılda 5 mg zoledronik asidin etkililik ve güvenliliğinin plaseboya karşı değerlendirildiği 3 yıl süren, randomize, çift-kör kontrollü bir çalışmada, atriyal fibrilasyonun tüm insidansı 5 mg zoledronik asit ve plasebo alan hastalarda sırasıyla %2,5 (3862 hastanın 96'sında) ve %1,9 (3852 hastanın 75'inde) olarak tespit edilmiştir. Atriyal fibrilasyon ciddi advers etkilerinin oranı 5 mg zoledronik asit ve plasebo alanlarda, sırasıyla %1,3 (3862 hastanın 51'inde) ve % 0,6 (3852 hastanın 22'sinde)'dır. Bu çalışmada gözlemlenen dengesizlik, kanser hastalarında her 3-4 haftada bir 4 mg zoledronik asit ile yapılanlar da dahil olmak üzere zoledronik asit ile yapılan diğer çalışmalarda gözlemlenmemiştir. Bu tek bir kere yapılan klinik çalışmada atriyal fibrilasyonun insidansında görülen artışın arkasındaki mekanizma bilinmemektedir.

Akut faz reaksiyonu:
Bu advers ilaç reaksiyonu; ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, ekstremitelerde ağrı, bulantı, kusma, diyare ve eklem ağrısını içeren semptomlar grubundan oluşur. Başlangıç zamanı zoledronik asit infüzyonu sonrası ≤3 gündür ve reaksiyon aynı zamanda "grip benzeri" veya "doz sonrası" semptomlar terimleri kullanılarak da tanımlanır.

Atipik femur kırıkları:
Pazarlama sonrası deneyimlerde şu reaksiyonlar bildirilmiştir (seyrek sıklıkta): atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları (bisfosfanatların sınıf etkisi).

Hipokalsemiye bağlı advers reaksiyonlar:
Hipokalsemi zoledronik asitin onaylı endikasyonlarında kullanımında önemli bir risk olarak tanımlanmıştır. Klinik çalışma ve pazarlama sonrası vakalarda, zoledronik asit tedavisiyle hipokalsemi ve sekonder olarak kardiyak aritmi gelişimi gözlenmiştir. Ayrıca, bu olaylarda hipokalsemi ve sekonder nörolojik advers olaylar (nöbetler, tetani ve hissizlik) arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Zoledronik asitin akut doz aşımıyla ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Zoledronik asidin 48 mg'ına kadar doz uygulama hatası bildirilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu (böbrek yetmezliği dahil) ve serum elektrolit (kalsiyum, fosfor ve magnezyum dahil) anormallikleri gözlenmiş olduğundan, önerilenden daha yüksek doz uygulanmış olan hastalar (bkz. Bölüm 4.2) dikkatle izlenmelidirler. Hipokalsemi gözlendiği takdirde, klinik endikasyona uygun olarak kalsiyum glukonat infüzyonları uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen ilaçlar, bisfosfonatlar
ATC kodu: M05 BA08

Zoledronik asit, bisfosfonatlar sınıfına dahildir ve temelde kemik üzerinde etki gösterir.

Osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörüdür.

Bisfosfonatların kemiğe selektif etkisi mineralize kemiğe yüksek afinitelerine dayanır, ancak osteoklastik aktivitenin inhibisyonunu sağlayan esas moleküler mekanizma halen açık değildir. Uzun süreli hayvan çalışmalarında, zoledronik asit kemik rezorbsiyonunu, kemiğin formasyon, mineralizasyon veya mekanik özelliklerini olumsuz bir şekilde etkilemeksizin inhibe ettiği gösterilmiştir.

Kemik rezorpsiyonunun çok güçlü bir inhibitörü olmasının yanı sıra, zoledronik asit, metastatik kemik hastalığının tedavisinde genel etkinliğini oluşturan çeşitli anti-tümör özelliklerine de sahiptir. Preklinik çalışmalarda şu özellikler ortaya konmuştur:

- *In vivo:* osteoklastik kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu kemik iliğindeki mikroortamı tümör büyümesine daha az uygun hale getirir. Anti-anjiyojenik aktivite ve analjezik aktivite.
- *In vitro:* osteoblast proliferasyonunun inhibisyonu, tümör hücreleri üzerinde direkt sitostatik ve pro-apoptotik aktivite, diğer anti-kanser ilaçlarıyla sinerjistik sitostatik etki ve anti-adezyon/invazyon aktivitesi.

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesinde klinik çalışma sonuçları:

Prostat kanseri hastalarında zoledronk asit, iskeletle ilişkili olaylar (SRE'ler) açısından zoledronk asit 4 mg alan 214 erkeğe karşı plasebo alan 208 erkek ile) karşılaştırılmıştır. Tedavinin ilk 15 ayından sonra, 186 hasta, 9 ay daha devam ederek 24 aylık çift kör tedavinin toplam süresini tamamlamıştır. En az bir iskeletle ilişkili olaylar yaşayan hastaların oranı zoledronk asit ile %38'e karşı, plasebo ile %49, p=0,028), ilk iskeletle ilişkili olaya kadar geçen medyan süre (plasebo için 321 güne karşı zoledronk asit 4 mg için 488, p=0,009) ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık sıklığı açısından zoledronk asit 4 mg için 0,77,

plasebo için 1,47, P=0,005) zoledronik asit 4 mg, plasebo karşısında anlamlı bir avantaj sağlamıştır. Zoledronk asit grubunda placeboya oranla iskelet ile ilişkili olaylarda, çoklu olay analizlerinde %36 risk azalması gösterilmiştir (p=0,002). Ağrı skorları başlangıçta ve çalışma süresince periyodik olarak ölçülmüş, zoledronk asit alan hastalarda, plasebo grubundakilere göre daha az ağrı artışı kaydedilmiş ve farklar 3, 9, 21 ve 24. aylarda anlamlı seviyeye ulaşmıştır. Patolojik kırık yakınması zoledronk asit hastalarında daha az sayıda ortaya çıkmıştır. Blastik lezyonları olan hastalarda tedavi etkileri daha az belirgin olmuştur.

NSCLC (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) bulunan 134 ve diğer solid tümörleri olan 123 hastanın zoledronik asit ile, NSCLC bulunan 130 ve diğer solid tümörleri olan 120 hastanın plasebo ile tedavi edildiği ikinci bir çalışmada, zoledronik asit iskelet ile ilişkili olayların sayısını azaltmış ve kemiği de içeren diğer solid tümörleri olan ve daha önceki medyan olarak yaşam süreleri sadece 6 ay olan hasta popülasyonunda iskeletle ilişkili olayların sayısını azaltmış ve bir iskeletle ilişkili olaya kadar olan medyan süreyi 2 ay uzatmıştır. Tedavinin ilk 9 ayından sonra, 101 hasta 12 ay uzatılmış çalışmaya girmiş ve 26'sı, çalışmanın 21 ayını tamamlamıştır. Zoledronik asit 4 mg, iskelet ile ilişkili olayları olan hasta oranını zoledronik asit 4 mg için %39, plasebo için %48, p= 0,039), ilk iskeletle ilişkili olaya kadar geçen medyan süreyi (zoledronik asit 4 mg için 236 gün, plasebo için 155 gün, p=0,009) ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık sıklığı azalmıştır. Zoledronik asit 4 mg için 1,74, plasebo için 2,71, p=0,012). Plasebo ile karşılaştırılan zoledronik asit grubundaki iskelet ile ilişkili olaylarda, çoklu olay analizleri ile %30,7 risk azalması gösterilmiştir (p=0,003). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarındaki tedavi etkisi, diğer solid tümörleri olan hastalardakinden daha az görünmektedir.

En az 1 kemik lezyonu olan multipl miyelom ya da meme kanserli 1222 hasta, zoledronik asit 4 mg ile pamidronat 90 mg'ı karşılaştıran bir Faz III randomize, çift-kör çalışmada, (564 zoledronik asit 4 mg, 558 pamidronat 90 mg), her 3 ila 4 haftada 4 mg zoledronik asit ile ya da 90 mg pamidronat ile tedavi edilmiştir. 606 hasta 12 ay süren, çift-kör uzatılmış faza alınmıştır. Toplam tedavi 24 ay sürmüştür. Sonuçlar, zoledronik asit 4 mg'ın, iskelete bağlı olaylardan korunmada 90 mg pamidronat ile karşılaştırılabilir etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Çoklu olay analizleri ile, zoledronik asit 4 mg ile tedavi edilen hastalarda %16'lık anlamlı bir risk azalması (p=0,0030) olduğu gösterilmiştir.

Kemik metastazları ya da osteolitik lezyonları olan hastalarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, tüm tedavi grupları arasındaki (zoledronik asit 4 mg ve pamidronat 90 mg ve plasebo) genel güvenlilik profili, tip ve şiddet açısından benzer olmuştur.

Zoledronik asit aynı zamanda, toplam iskeletle ilişkili olayların sayısının (hiperkalsemi hariç ve daha önce geçirilmiş kırık açısından düzeltilmiş) toplam risk dönemine bölünmesiyle elde edilen iskeletle ilişkili olaya oranının etkisini belirlemek için, meme kanserine bağlı kemik metastazları olan 228 hasta ile çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar 1 yıl süreyle 4 haftada bir 4 mg zoledronik asit ye da plasebo almak üzere eşit olarak zoledronik asit ve plasebo gruplarına bölünmüştür. Bir yıldaki iskeletle ilişkili olaya oranı 0,61 olmuş, bu durum zoledronik asit ile tedavinin plaseboya kıyasla iskeletle ilişkili olayların oluşum oranını %39 düşürdüğünü göstermiştir (p=0,027). En az bir iskeletle ilişkili olay bulunan (hiperkalsemi hariç) hastaların oranı zoledronik asit ile tedavi edilen grupta

%29,8 olurken, plasebo grubunda %49,6 olmuştur (p=0,003). Çalışmanın sonunda, zoledronik asit ile tedavi edilen kolda ilk iskeletle ilişkili olayın başlamasına kadar geçen ortalama süreye ulaşılamamış ve plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0,007). Zoledronik asit, plaseboya kıyasla bir çoklu olay analizinde (risk oranı=0,59, p=0,019) iskeletle ilişkili olayların riskini %41 oranında azaltmıştır.

Zoledronik asit ile tedavi edilen grupta, başlangıca göre ağrı skorlarındaki azalma (Kısa Ağrı Envanterine (BPI) göre) çalışmanın 4. haftasında başlayarak daha sonraki her zaman noktasında devam etmiş, plasebo grubundaki ağrı skoru ise başlangıca göre değişmeden kalmış ya da artmıştır. Zoledronik asit analjezik skorundaki kötüleşmeyi plaseboya göre daha fazla inhibe etmiştir. Ayrıca, zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların %71,8'inin son gözlemde ECOG performans skorunun düzeldiği ya da değişmediği görülürken, plasebo hastalarında bu oran %63,1 olmuştur.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde klinik çalışma sonuçları:
Maligniteye bağlı hiperkalsemideki klinik çalışmalarda zoledronik asidin etkisinin serum kalsiyumu ve idrarda kalsiyum atılımında azalma ile karakterize olduğu gösterilmiştir.

Zoledronik asitin etkilerinin pamidronat 90 mg ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi amacı ile maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan hastalarda yapılan iki temel çok merkezli çalışmanın sonuçları, önceden planlanmış bir analizle birleştirilmiştir. Sonuçlar zoledronik asit 4 mg ve 8 mg'ın, 7. günde ve 10. günde tam yanıt verenlerin oranı açısından pamidronat 90 mg'dan istatistiksel açıdan üstün olduğunu göstermiştir. Düzeltilmiş serum kalsiyumunun normalizasyonu zoledronik asit 8 mg ile 4. günde ve zoledronik asit 4 mg ve 8 mg ile 7. günde olmak üzere daha hızlı bulunmuştur. Normokalsemiye kadar geçen medyan süre 4 gündür. 10. günde yanıt oranı pamidronat 90 mg ile %70 iken zoledronik asit tedavi grubunda %87-88'dir. Nükse (albümin-düzeltilmiş serum kalsiyumunun ≥2,9 mmol/L'ye tekrar yükselmesi) kadar geçen medyan süre, zoledronik asit ile tedavi gören hastalarda 30 ila 40 gün iken pamidronat 90 mg tedavisi alanlarda 17 gün olmuştur. Sonuçlar, nükse kadar geçen sürede her iki zoledronik asit dozunun da istatistiksel olarak pamidronat 90 mg'dan üstün olduğunu göstermiştir. İki zoledronik asit dozu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi bulunan hastalarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, üç tedavi grubu arasındaki (zoledronik asit 4 mg ve 8 mg ve pamidronat 90 mg) genel güvenlilik profili, tip ve şiddet açısından benzer olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Zoledronik asit monohidrat, beyaz, kristal, kokusuz bir tozdur. 0,1 M sodyum hidroksitte çözünür; suda ve 0,1 M hidroklorik asitte az çözünür; etanol ve metanolde hemen hemen hiç çözünmez.

Zoledronik asidin farmakokinetik parametrelerindeki hastalar arası değişkenlik, diğer bisfosfonatlarda olduğu gibi yüksek olmuştur.

Emilim:
Kemik metastazı olan 64 hastada, 2, 4, 8 ve 16 mg zoledronik asidin tek ve çoklu dozda 5 ve 15 dakikalık infüzyonları, aşağıdaki farmakokinetik verilerin ortaya konmasını sağlamıştır.

Zoledronik asit infüzyonuna başladıktan sonra, ilacın plazma konsantrasyonları hızla artmış, infüzyon periyodunun sonunda doruk düzeyine ulaşmış, ardından 4 saat sonra doruk düzeyinin <%10'una ve 24 saat sonra da <%1'ine inecek şekilde hızlı bir azalma göstermiştir. Daha sonra, 28. günde ikinci ilaç infüzyonu uygulanıncaya kadar doruk düzeyinin %0,1'ini aşmayacak şekilde oldukça düşük bir konsantrasyonda uzun bir süre seyretmiştir.

Dağılım:
Bir in vitro çalışmada, zoledronik asit, insan kanının hücresel bileşenlerine karşı düşük afinite göstermiştir; 30 ng/mL, ila 5000 ng/mL konsantrasyon aralığında ortalama kan-plazma konsantrasyon oranı 0,59'dur. Plazma proteinine bağlanma düzeyi düşüktür; bağlanmamış fraksiyon 2 ng/mL zoledronik asit düzeyinde %60 ila 2000 ng/mL'de % 77 aralığında değişir.

Biyotransformasyon:
Zoledronik asit metabolize olmaz ve değişmeden böbrekten atılır. İlk 24 saatte, uygulanan dozun %39 ±16'sı idrarda bulunur, kalanı ise başlıca kemik dokuya bağlanır. Kemik dokusundan çok yavaş bir şekilde sistemik dolaşıma geçer ve böbrekten atılır. Toplam vücut klerensi 5,04 ±2,5 litre/saattir, dozdan bağımsızdır. Zoledronik asit insan P450 enzimini *in vitro* inhibe etmez.

Eliminasyon:
İntravenöz uygulanan zoledronik asit trifazik bir işlem ile elimine edilir: $t_{1/2\alpha}$0,24 ve $t_{1/2\beta}$1,87 saatlik yarılanma ömürleri ile, sistemik dolaşımdan hızlı bifazik kaybolma ve bunu izleyen $t_{1/2\gamma}$146 saatlik terminal eliminasyon yarılanma ömrü ile uzun eliminasyon evresi gözlenmiştir. Her 28 günde bir verilen ilacın tekrarlanan dozlarından sonra ilaç birikimi olmamıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Zoledronik asidin farmakokinetiğinin doza bağlı olmadığı saptanmıştır. İnfüzyon süresinin 5 dakikadan 15 dakikaya çıkarılması, infüzyon sonunda zoledronik asit konsantrasyonunda %30 azalmaya sebep olur, ancak plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı etkilemez.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Zoledronik asitin renal klerensi, kreatinin klerensiyle anlamlı ve olumlu yönde bir ilişki göstermiştir. Renal klerens kreatinin klerensinin %75 ±33'ünü temsil etmiş ve çalışılan 64 kanser hastasında ortalama 84 ±29 mL/dk (sınırlar 22 ila 143 mL/dk) olmuştur. Popülasyon analizi, kreatinin klerensi 50 mL/dk (orta düzeyde böbrek yetmezliği) olan bir hasta için öngörülen zoledronik asit klerensi, 84 mL/dk'lık bir kreatinin klerensi gösteren hastanın %72'si olacaktır. Şiddetlböbrek yetmezliği olan hastalarla (kreatinin klerensi <30 mL/dk)

ilgili olarak oldukça sınırlı farmakokinetik veri vardır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda zoledronik asit kullanımı önerilmez.

Hiperkalsemi ya da Karaciğer yetmezliği:
Hiperkalsemisi olan hastalarda ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda zoledronik asidin farmakokinetik verileri mevcut değildir. Zoledronik asit, insan P450 enzimlerini *in vitro* inhibe etmez, biyotransformasyon göstermez ve hayvan çalışmalarında uygulanan dozun %3'ünden azı feçeste bulunur ki bu zoledronik asit farmakokinetiğinde karaciğer fonksiyonunun önemli bir rolü olmadığını gösterir.

Cinsiyet, yaş ve ırkın etkisi:
Kemik metastazlarının olduğu kanser hastalarında gerçekleştirilen üç farmakokinetik çalışmada, cinsiyet, ırk, yaş (aralık 38 – 84) ve vücut ağırlığının zoledronik asit toplam klerensi üzerinde herhangi bir etki yapmadığı gösterilmiştir.

Pediyatrik populasyon:
Pediyatrik populasyonlarda limitli farmakokinetik veri mevcuttur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Ölümcül olmayan en yüksek tek intravenöz doz farelerde 10 mg/kg vücut ağırlığı, sıçanlarda 0,6 mg/kg olmuştur.

Subkronik ve kronik toksisite

Zoledronik asit sıçanlara subkutan, köpeklere intravenöz olarak 4 hafta boyunca günde 0,02 mg/kg'a kadar dozlarda uygulandığında iyi tolere edilmiştir. Sıçanlara 0,001 mg/kg/gün subkutan ve köpeklere 2 veya 3 günde bir 0,005 mg/kg/gün intravenöz 52 haftaya kadar uygulama da iyi tolere edilmiştir.

Tekrarlı doz çalışmalarında en sık gözlenen bulgu, neredeyse tüm dozlarda, büyüyen hayvanların uzun kemiklerinin metafizlerinde artmış primer spongiosadır; bu bulgu, bileşiğin farmakolojik antiresorptif aktivitesini yansıtmaktadır.

Zoledronik asitle yapılan parenteral çalışmalarda böbrek toksisite için temel bir hedef organ olarak belirlenmiştir. İntravenöz infüzyon çalışmalarında 3 günlük aralıklarla 0,6 mg/kg'a kadar olan dozlarda altı infüzyon verildiğinde sıçanlarda renal tolerabilite gözlenmiştir; diğer yandan 2 ila 3 haftalık aralıklarla uygulanan 0,25 mg/kg'lık beş infüzyon köpeklerde iyi tolereedilmiştir.

Üreme toksisitesi

Hayvan üreme çalışmalarında zoledronik asit sıçanlara ve tavşanlara subkutan olarak uygulanmıştır. Zoledronik asit, sıçanda 0,2 mg/kg'a eşit ve üzerindeki subkutan dozlarda teratojeniktir. Tavşanda teratojenite ya da fetotoksisite görülmedi ise de maternal toksisite bulunmuştur.

Mutajenite ve karsinojenik potansiyel
Zoledronik asit, yapılan mutajenite testlerinde mutajenik değildir ve karsinojenite testlerinde herhangi bir karsinojenik potansiyel kanıtına rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol
Sodyum sitrat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Önceden %0,9 a/h (ağırlık/hacim) sodyum klorür çözeltisi veya %5 a/h glukoz çözeltisi ile doldurulmuş, polivinilklorür, polietilen ve polipropilenden yapılmış çeşitli tipte infüzyon torbaları, infüzyon setleri ve cam şişeler ile yapılan çalışmalarda, zoledronik asit ile bir geçimsizlik saptanmamıştır.

Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için, OSSİ konsantre çözeltisi %0,9 a/h sodyum klorür çözeltisi veya %5 a/h glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

OSSİ konsantre çözeltisi, kalsiyum ya da Ringer Laktat çözeltisi gibi iki değerlikli katyon içeren diğer infüzyon solüsyonları ile karıştırılmamalıdır ve diğer tüm ilaçlardan ayrı olarak, tek bir kerede, tek bir intravenöz solüsyon şeklinde uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki sıcaklığında saklayınız.

OSSİ sadece intravenöz uygulama içindir. Uygulamadan önce, bir flakondaki 5 mL veya ihtiyaç duyulan hacim konsantre çözelti 100 mL kalsiyum içermeyen infüzyon çözeltisi (%0,9 a/h sodyum klorür çözeltisi veya %5 a/h glukoz çözeltisi) ile seyreltilir. 100 mL serum fizyolojik veya %5 a/h glukoz çözeltisi ile seyreltilen OSSİ çözeltisi 2-8°C' de 24 saat stabildir. Aseptik olarak seyreltilmesinden sonra, hemen uygulanması tercih edilir. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanımdan önceki süre ve muhafaza şartları bakımı üstlenen kişinin sorumluluğundadır. Buzdolabında muhafaza edildiği takdirde, uygulamadan önce çözeltinin oda sıcaklığına erişmesi için bir süre bekletilmelidir. Seyreltilmesi, 2 ila 8 °C'de buzdolabında muhafaza edilmesi ve uygulamanın bitimine kadar geçen toplam sürenin 24 saati aşmaması gerekir. (Ayrıca bkz. Bölüm 4.2).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
OSSİ; 20 mm kırmızı bromobutil tıpa ve 20 mm şeffaf flip-off kapak ile kapatılmış, 5 mL Tip I renksiz cam flakonda, kutuda 1 adet olacak şekilde sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ergene / Tekirdağ
Tel: 0282 675 14 04

8. RUHSAT NUMARASI

2018/388

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.07.2018
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ