

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BONDREX® 4 mg/5 ml IV infüzyon için konsantre çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

5 ml konsantre çözelti:

Zoledronik asit monohidrat 4,26 mg (4 mg zoledronik asite eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat 24 mg

Mannitol 220 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 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) > 12,0 mg/dl [3,0 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 4 mg zoledronik asittir. Konsantre çözelti 100 ml a/h % 0,9 sodyum klorür veya a/h % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmeli ve her 3 ila 4 haftada bir en az 15 dakika devam eden bir intravenöz infüzyon ile verilmelidir.

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

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi

Erişkinler ve yaşlılar

Hiperkalsemide (albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu $\geq 12,0$ mg/dl veya 3,0 mmol/l) erişkin veya yaşlı hastalarda önerilen doz 4 mg zoledronik asittir. Konsanre zelti 100 ml a/h % 0,9 sodyum klorür veya a/h % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmeli en az 15 dakikalık tek bir intravenöz infüzyon ile verilmelidir. BONDREX uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra hastaların yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

Uygulama şekli:

BONDREX, hastalara sadece intravenöz bifosfonatları uygulama konusunda deneyimli sağlık uzmanları tarafından uygulanmalıdır.

BONDREX, kalsiyum ya da Ringer Laktat zeltisi gibi iki değerlikli katyon içeren diğer infüzyon çözeltileri ile karıştırılmamalıdır ve diğer tüm ilaçlardan ayrı olarak, tek bir kerede, tek bir intravenöz çözelti şeklinde uygulanmalıdır.

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

Düşük BONDREX dozlarının hazırlanma talimatı:

30 ila 60 ml/dak KLkr olarak tanımlanan hafif ila orta derecede renal bozukluğu olan hastalarda, maligniteye bağlı hiperkalsemisi olanlar haricinde azaltılmış BONDREX dozajları önerilmektedir.

Azaltılmış dozlarda BONDREX konsanre 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 3,0 miligramlık doz için

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi:

Maligniteye bağlı hiperkalsemisi (HCM) ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda BONDREX tedavisi yalnızca, bu tedavinin riskleri ve faydaları değerlendirildikten sonra düşünülmelidir. Serum kreatinin düzeyi > 400 mikromol/litre veya $> 4,5$ mg/dl olan hastalar, klinik çalışmalara alınmamıştır. Serum kreatinin düzeyi < 400 mcmol/l ya da $< 4,5$ mg/dl olan maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi gören hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.4 zel kullanım uyarıları ve nlemleri).

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi:

Multiple myelomasi veya solid tümörlerin metastatik kemik lezyonları olan hastalarda BONDREX tedavisine başlanırken, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerensi (KL_{KR}) ölçülmelidir. Kreatinin klerensi, Cockfort-Gault formülü kullanılarak, serum kreatinin serum kreatinin düzeylerinden hesaplanır. Tedaviye başlamadan önce, kreatinin klerensi < 30 ml/dak olarak saptanan, ciddi böbrek bozukluğu olan hastalara BONDREX verilmesi önerilmemektedir. Serum kreatinin düzeyi > 265 mikromol/l veya $> 3,0$ 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 BONDREX dozlarının kullanılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri):

Başlangıçtaki kreatinin klerensi (ml/dakika)	Önerilen BONDREX dozu
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 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 BONDREX 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), $\geq 0,5$ mg/dl yükselme
- Serum kreatinin düzeyi anormal olan hastalar için ($> 1,4$ mg/dl), $\geq 1,0$ mg/dl yükselme

Klinik çalışmalarda, kreatinin seviyesi başlangıç değerinin % 10 limiti dahilinde döndüğü durumlarda BONDREX tekrar kullanılmıştır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). BONDREX 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:

BONDREX'in pediyatrik hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- BONDREX; 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 Gebelik ve laktasyon) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar zoledronik asit uygulanmasından önce yeterince hidrate olmaları açısından değerlendirilmelidirler.

Kalp yetmezliği riski olan hastalarda aşırı hidrasyondan sakınılmalıdır.

Zoledronik asit tedavisine başlandıktan sonra, albüminine 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 olduğundan, böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi düşünülmelidir.

BONDREX diğer bifosfonatlarla birlikte kullanılmamalıdır, çünkü bu ajanların kombine etkileri bilinmemektedir.

BONDREX ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmemiş olsa da, bifosfonat alan asetilsalisilik aside duyarlı astmatik hastalarda bronkokonstriksiyon yaptığı bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Maligniteye bağlı hiperkalsemisi bulunan ve böbrek fonksiyonunda bozulma gösteren hastalar zoledronik asit ile tedaviye devam edilmesinin olası yararlarının, ortaya çıkabilecek riskleri aşp aşmadığı da göz önüne alınarak uygun bir şekilde değerlendirilmelidir.

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 artırabilecek faktörler, dehidrasyon, önceden mevcut böbrek yetmezliği, çoğul zoledronik asit uygulamaları veya diğer difosfonat 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 ilgili 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 yetmezliği ile birlikte kemik metastazları olan hastalarda tedaviye başlandığında, daha düşük zoledronik asit dozlarının kullanılması önerilir.

Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları kötüye giden hastalarda zoledronik asit tedavisine ancak, serum kreatinin düzeyleri başlangıç değerinden en fazla % 10 yüksek olması durumunda tekrar başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

Klinik çalışmalarda şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, tedavi başlangıcındaki serum kreatinin düzeyleri, maligniteye bağlı hiperkalsemi vakalarında ≥ 400 mcmmol/l veya $\geq 4,5$ mg/dl; kanser ve kemik metastazı olan hastalarda ≥ 265 mcmmol/l veya $\geq 3,0$ mg/dl) olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Farmakokinetik çalışmalarda ise şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar başlangıçtaki kreatinin klerensi < 30 ml/dakika olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

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

Çene osteonekrozu (ONJ):

Zoledronik asit de dahil olmak üzere bifosfonat içeren tedavi kürü alan kanserli hastalarda çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu kemoterapi ve kortikosteroid de alan hastalardır. Birçok hastada osteomiyelitin de dahil olduğu lokal enfeksiyon semptomları görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyim ve literatür, çene osteonekrozu bildirimlerinin büyük bir kısmının tümör tipine (ilerlemiş meme kanseri, multipl miyelom) ve dental duruma (diş çekimi, periodontal hastalık, zayıf bir şekilde monte edilmiş takma dişleri içeren lokal travma) dayandığını ileri sürmektedir.

Kanser hastaları, iyi oral hijyeni korumalı ve bifosfonatlarla tedaviye başlamadan önce koruyucu diş hekimliği ile diş muayenesi olmalıdırlar.

Bu hastalar, tedavi süresince, eğer mümkün ise invaziv dental uygulamalardan uzak durmalıdırlar. Bifosfonat tedavisi esnasında, çene kemiğinde osteonekroz gelişen hastalarda, diş ameliyatları durumu kötüleştirebilir. Dental uygulamalara gereksinim duyan hastalarda, bifosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azaltıp azaltmadığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Tedavi eden doktorun klinik görüşü, yarar/risk değerlendirmesine dayanarak her hastanın tedavi planını yönlendirmelidir.

Atipik femur kırıkları:

Bifosfonat tedavi ile başlıca osteoporoz için uzun süreli tedavi gören hastalarda atipik femur kırıkları bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik kırıklar femur boyunca küçük trokanterden suprakondiler açıklığa kadar herhangi bir yerde meydana gelebilir. Bu kırıklar minimal travma sonrasında veya travma yokluğunda meydana gelir ve bazı hastalar tam femur kırığı ile başvurmadan önce haftalar ile aylar boyunca, sıklıkla stres kırıklarının

radyolojik görüntüleme özelliğini yansıtan uyluk veya kasık ağrısı yaşar. Kırıklar sıklıkla iki taraflıdır; bu nedenle femur kırığı yaşayan zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda kontralateral femur da muayene edilmelidir. Bu kırıkların iyileşmesinin kötü olduğu bildirilmiştir. Atipik femur kırığı şüphesi olan hastalarda hastanın kişisel fayda risk profiline dayalı olarak değerlendirilmesi esnasında zoledronik asit tedavisinin bırakılması düşünülmelidir. Zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda atipik femur kırığı raporları bildirilmiştir; ancak zoledronik asit tedavisi ile nedensellik belirlenememiştir.

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.

Kas iskelet ağrıları:

Pazarlama sonrası deneyimde, zoledronik asit dahil bifosfonat alan hastalarda şiddetli ve seyrek olarak güçten düşürücü kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). 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.

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 hissizlik) bildirilmiştir. Bazı durumlarda, hipokalsemi yaşamı tehdit edebilir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her 5 mililitresinde 24 mg sodyum ihtiva eder; Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Mannitol: Kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dikkate alınması gereken, öngörülen etkileşimler:

Zoledronik asit gibi bifosfonatlar aminoglikozitler 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.

Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında da dikkatli olunmalıdır.

Zoledronik asit, antianjiyogenik ilaçlarla eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu vakaları gözlemlendiğinden, 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 zoledronik asit, 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, zoledronik asit tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları gerekmektedir. Zoledronik asit, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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

Zoledronik asit, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Zoledronik asitin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Zoledronik asitin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Zoledronik asit, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Zoledronik asit sıçanlarda parenteral ve F1 neslinin fertilitesi üzerindeki potansiyel advers etkiler açısından değerlendirilmiştir. Bu, bileşiğin iskelet kalsiyum metabolizmasını inhibe etmesi sonucu doğum dönemi hiperkalsemi 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 fertilitate üzerindeki kesin etkisini belirlemek açısından yetersiz.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi ve uyku hali gibi yan etkilerin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri olabilir. Zoledronik asit 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 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. 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 ciddiye derecesine göre sıralanmıştır.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Seyrek: Anjiyonötik ödem

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete, uyku bozukluğu

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı,

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi, tat bozuklukları, hipoestezi, hiperestezi, tremor, uyku hali

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit

Yaygın olmayan: Bulanık görme, göz akı iltihabı, göz yanması

Çok seyrek: Üveit, episklerit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hipotansiyon, atriyal fibrilasyon, dolaşım sisteminde çöküş veya senkopa yol açan hipotansiyon

Seyrek: Bradikardi

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük, bronkokonstriksiyon

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, aneroкси,

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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kemik ağrısı, miyalji, artralji, genel ağrı,

Yaygın olmayan: Çene osteonekrozu, kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek bozukluğu

Yaygın olmayan: Akut böbrek, yetmezliği, hematüri, proteinüri

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

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. Kemliği tutan ilerlemiş maligniteleri olan hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi için zoledronik asit kayıt çalışmalarından elde edilen güvenilirlik verilerinde yapılan birleştirilmiş bir analizde, zoledronik asit ile ilişkili olduğundan şüphe edilen renal fonksiyon bozukluğu advers olaylarının sıklığı (advers reaksiyonlar) şu şekildedir: multiple 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 Özel Kullanım uyarıları ve önlemleri).

Çene osteonekrozu:

Özellikle kanseri bulunan ve zoledronik asit de dahil olmak üzere bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda, osteonekroz vakaları (başlıca çene) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda osteomyelitin de dahil olduğu lokal enfeksiyon semptomları görülmüştür ve kanser hastalarıyla ilgili raporların çoğunda diş çekimi veya diğer diş ameliyatları yer almaktadır. Çene osteonekrozunun, kanser teşhisi, eşlik eden tedaviler (örn: kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler) ve eşlik eden durumları (örn: anemi, koagülopati, enfeksiyon, önceden var olan oral hastalıklar) kapsayan iyi dokümente edilmiş risk faktörleri mevcuttur. Nedensellik ilişkisi tayin edilmemiş olmakla beraber, iyileşme sürecini uzatabileceğinden dolayı, diş ameliyatlarının yapılmaması konusunda ihtiyatlı olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 etkilerini oranı 5 mg zoledronik asit ve plasebo alanlarda, sırasıyla % 1,3 (3862 hastanın 51'inde) ve % 0,6 (3852 hastanın 22'sinde)'dir. 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 (bifosfonatların 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 tedavisiyile

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 bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 asidin 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 Pozoloji ve uygulama şekli) dikkatle izlenmelidirler. Hipokalsemi gözleendiği takdirde, klinik endikasyona uygun olarak kalsiyum glukonat infüzyonları uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonat

ATC kodu: M05 BA08

Zoledronik asit, başlıca kemik üzerine etkili, bifosfonatlar sınıfının oldukça güçlü bir üyesidir. Bugüne kadar bilinen en güçlü osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörlerinden biridir.

Bifosfonatların kemiğe selektif etkisi mineralize kemiğe yüksek afinitelere dayanır, ancak osteoklastik aktivitenin inhibisyonunu sağlayan esas moleküler mekanizma halen açık değildir. Uzun süreli hayvan çalışmalarında, zoledronik asit kemik rezorpsiyonunu, 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, anti adezyon/invazyon aktivitesi

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

Prostat kanseri hastalarında zoledronik asit, İskeletle İlişkili Olaylar (SRE'ler) açısından (zoledronik asit 4 mg alan 214 erkeğe karşı plasebo alan 208 erkek), karşılaştırılmıştır. Tedavinin ilk 15 ayından sonra, 186 hasta, 9 ay daha devam ederek 24 aylık çift kör tedavinin total süresini tamamlamıştır. En az bir SRE yaşayan hastaların oranı (zoledronik asit ile % 38'e karşı, plasebo ile % 49, $p=0,028$) ve ilk SRE'ye kadar geçen medyan süre (plasebo için 321 güne karşı zoledronik asit 4 mg için 488, $p=0,009$) ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık sıklığı açısından zoledronik asit 4 mg için 0,77, plasebo için 1,47, $P=0,005$). Zoledronik asit 4 mg, plasebo karşısında anlamlı bir avantaj sağlamıştır. Zoledronik asit grubunda plaseboya oranla iskelet ile ilişkili olaylarda, çoklu olay analizlerinde % 36 risk azalması göstermiştir. ($p=0,002$). Ağrı skorları başlangıçta ve çalışma süresince periyodik olarak ölçülmüş, zoledronik 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 zoledronik 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 SRE sayısını azaltmış ve bir SRE'ye 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 4mg iskelet ile ilişkili olayları olan hasta oranını (zoledronik asit 4 mg için % 39, plasebo için % 48, $p=0,039$), ilk SRE'ye 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 ilişkili olaylarda, çoklu olay analizleri % 30,7 risk azalması göstermiştir ($p=0,003$). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarındaki tedavi etkisi, diğer solid tümörleri olan hastalardakinden daha az görünmektedir.

En az 1 kemik lezyonu olan multiple miyelom ya da meme kanserli 1.222 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 önemli bir risk azalması ($p=0,03$) 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 güvenilirlik profili, tip ve şiddet açısından benzer olmuştur.

Zoledronik asit aynı zamanda, toplam iskeletle ilişkili olayların (SRE) sayısının (hiperkalsemi hariç ve daha önce geçirilmiş kırık açısından düzeltilmiş) toplam risk dönemine bölünmesiyle elde edilen SRE 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 ya da plasebo almak üzere eşit olarak zoledronik asit ve plasebo gruplarına bölünmüştür.

Bir yıldaki SRE oranı 0,61 olmuş, bu durum zoledronik asit ile tedavinin plaseboya kıyasla SRE'lerin oluşum oranı % 39 düşürdüğünü göstermiştir (p=0,027). En az bir SRE 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 SRE'nin 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) SRE'lerin riskini % 41 oranında azaltmıştır.

Zoledronik asit ile tedavi edilen grupta, başlangıca göre ağrı skorlarındaki azalma (Kısa Ağrı Envanterine göre, BPI) 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 hiperkalsemi 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 $\geq 2,9$ 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 bir 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 güvenilirlik profili, tip ve şiddet açısından benzer olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

Zoledronik asit infüzyonuna başlandıktan sonra, ilacın plazma konsantrasyonları hızla artmış, infüzyon periyodunun sonunda doruk düzeyine ulaşmış, ardından 4 saat sonra doruk düzeyinin <math><10\%</math>’una ve 24 saat sonrada <math><1\%</math>’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:

Zoledronik asit kanın hücresel bileşenlerine bir afinite göstermez. Zoledronik asidin plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (yaklaşık 556). Bu olaylar zoledronik asit konsantrasyonuna az oranda bağımlıdır.

Biyotransformasyon:

Zoledronik asit metabolize olmaz ve değişmeden böbrekten atılır. İlk 24 saatte, uygulanan dozun % 39 \pm 16’sı idrarda bulunur, kalanı ise başlıca kemik dokuya dağılır. Kemik dokusundan çok yavaş bir şekilde sistemik dolaşıma geri serbestlenir ve böbrekten atılır. Toplam vücut klerensi 5,04 \pm 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: $t_{1/2\lambda}$ 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. Her 28 günde bir verilen ilacın tekrarlanan dozlarından sonra ilaç birikimi olmamıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Zoledronik asidin farmakokinetiğinin doza bağlı olduğu 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 asidin renal klerensi, kreatinin klerensiyle anlamlı ve olumlu yönde bir ilişki göstermiştir. Renal klerens kreatinin klerensinin % 75 \pm 33’ünü yansıtmış ve çalışılan 64 kanser hastasında ortalama 84 \pm 29 ml/dak (sınırlar 22 ila 143 ml/dak) olmuştur. Popülasyon

analizi, kreatinin klerensi 50 ml/dak (orta düzeyde böbrek yetmezliği) ya da bir hasta için öngörülen zoledronik asit klerensi, 84 ml/dak'lık bir kreatinin klerensi gösteren hastanın % 72'si olacaktır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) ilgili olarak oldukça sınırlı farmakokinetik veri vardır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda zoledronik asit kullanımı önerilmez.

Hiperkalsemi ya da karaciğer yetmezliği:

Hiperkalsemi 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 geçerli 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 yaptığı gösterilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlarda limitli farmakokinetik 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 0,005 mg/kg/gün intravenöz 52 haftaya kadar uygulamada iyi tolere edilmiştir.

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 fetotoksosite 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.

Lokal tolerans

Tavşandaki lokal tolerans testleri, intravenöz uygulamanın iyi tolere edildiğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sodyum sitrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

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

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakonu 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

BONDREX, sadece intravenöz uygulama içindir. Uygulamadan önce, bir flakondaki 5,0 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 BONDREX 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BONDREX, 1 adet flakon içeren paketler halinde sunulmuştur.

Kutuda, bromobütül kauçuk tıpa üzerinde flip-off kapak ile kapatılmış, renksiz 5 ml'lik Tip I cam flakon, 1 adet

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HTA İlaç Araştırma Geliştirme San. ve Tic. Ltd. Şti

Kimya Sanayii OSB Aromatik Cad. No:55/A, 34956, Tuzla/İSTANBUL

Tel: (0216) 593 24 25

Faks: (0216) 593 31 41

E-posta: info@hta.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/874

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ