Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/604/zoltasta-4mg-5ml-i-v-infuzyon-icin-konsantre-coz
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M05BA08

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOLTASTA 4 mg/5 ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde :

5 ml konsantre çözelti:
Zoledronik asit (susuz) 4 mg (4.26 mg zoledronik asit monohidrat şeklinde)

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat 24 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti.
7 ml'lik flakon içinde renksiz, berrak çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Radyolojik yöntemlerle litik lezyon gösterilmis 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 (albumin-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 (albumin-düzeltilmiş serum kalsiyumu ≥12.0 mg/dl veya 3.0 mmol/l) erişkin ve yaşlı hastalarda önerilen doz 4 mg zoledronik asittir. Konsantre çözelti 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. ZOLTASTA uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra hastaların yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

Uygulama şekli:

ZOLTASTA, 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.

Düşük ZOLTASTA dozlarının hazırlanma talimatı

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 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Böbrek yetmezliği:

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi:
Maligniteye bağlı hiperkalsemisi (HCM) ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda ZOLTASTA 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 µmol/l ya da < 4.5 mg/dl olan maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi gören hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi:
Multiple miyeloması veya solid tümörlerin metastatik kemik lezyonları olan hastalarda ZOLTASTA tedavisine başlanırken, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerensi (CLcr) ölçülmelidir. Kreatinin klerensi, Cockfort-Gault formülü kullanılarak, serum kreatinin düzeylerinden hesaplanır. Tedaviye başlamadan önce, kreatinin klerensi <30 ml/dak olarak saptanan, ciddi böbrek bozukluğu olan hastalara ZOLTASTA verilmesi önerilmemektedir.
Serum kreatinin düzeyi >265 mikromol/l veya >3.0 mg/dl olan hastalar, ZOLTASTA 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 ZOLTASTA dozlarının kullanılması önerilir (bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri):

Başlangıçtaki kreatinin klerensi (ml/dakika)	Önerilen ZOLTASTA 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 ZOLTASTA 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), ≥1.0 mg/dl yükselme)

Klinik çalışmalarda, kreatinin seviyesi başlangıç değerinin %10 limiti dahiline döndüğü durumlarda ZOLTASTA tekrar kullanılmıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). ZOLTASTA 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: ZOLTASTA'nın pediatrik hastalardaki güvenlilik ve etkinliği belirlenmemiştir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

ZOLTASTA; gebelik ve emzirmede, zoledronik asite veya diğer bifosfonatlara ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar ZOLTASTA uygulamasından önce yeterince hidrate olmaları açısından değerlendirilmelidirler.

Kalp yetmezliği riski olan hastalarda aşırı hidrasyondan sakınılmalıdır.

ZOLTASTA tedavisine başlandıktan sonra, albumin-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 bir derece böbrek bozukluğu mevcut bulunduğundan, böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi düşünülmelidir.

ZOLTASTA, 5 mg / 100 ml'lik zoledronik asit içeren diğer ürünlerle aynı etken maddeye sahiptir. ZOLTASTA ile tedavi edilen hastalar eşzamanlı olarak diğer zoledronik asit içeren ürünlerle tedavi edilmemelidir.

ZOLTASTA diğer bisfosfonatlarla birlikte kullanılmamalıdır, 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 hiperkalsemi bulunan ve böbrek fonksiyonunda bozulma kanıtı gösteren hastalar ZOLTASTA ile tedaviye devam edilmesinin olası yararlarının, ortaya çıkabilecek riskleri aşıp 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 ZOLTASTA siklüsler veya diğer bisfosfonat siklüsleri, nefrotoksik ilaç kullanımı ya da halen önerilmekte olandan daha kısa süreli bir infüzyonun kullanılması gibi faktörlerdir. 4 miligramlık ZOLTASTA dozunun 15 dakikadan daha kısa sürmeyen bir infüzyonla verilmesi risk azalması sağlarsa da, böbrek fonksiyonu yine de kötüleşebilir. Başlangıç dozunda veya tek doz ZOLTASTA 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 ZOLTASTA tedavisi uygulanan hastalarda da, daha seyrek olsa da yükselebilir.

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

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

Klinik çalışmalarda şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi başlangıcındaki serum kreatinin düzeyleri maligniteye bağlı hiperkalsemi vakalarında ≥400 µmol/l veya ≥4.5 mg/dl; kanser ve kemik metastazı olan hastalarda sırasıyla ≥265 µmol/l veya ≥3.0 mg/dl) olarak tanımlanmıştır. Ayrıca

farmakokinetik çalışmalarda şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar başlangıçtaki kreatinin klerensi <30 ml/dakika olacak şekilde tanımlanmıştır.

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

Çene kemiğinde osteonekroz:
ZOLTASTA da dahil olmak üzere bifosfonat içeren tedavi kürü alan kanserli hastalarda çene kemiğinde osteonekroz 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 kemiğinde osteonekroz 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 invasiv 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 kemiğinin osteonekroz riskini azaltıp azaltmadığına dair hiçbir veri bulunmamaktadır. Tedavi eden doktorun klinik görüşü, yarar/risk değerlendirmesine dayanarak her hastanın tedavi planını yönlendirmelidir.

Kas iskelet ağrıları:

Pazarlama sonrası deneyimde, bifosfonat alan hastalarda şiddetli ve seyrek olarak güçten düşürücü kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Ancak bu raporlar seyrek olmuştur. Bu ilaç kategorisi ZOLTASTA'yı (zoledronik asit) da içermektedir. 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.

Bu tıbbi ürün her 5 mililitresinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksik olan ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Zoledronik asit gibi bifosfonatlar aminoglikozidler ve loop diüretikleri ile birlikte uygulandıklarında, her iki ilacın da additif etkisinin olabileceği ve bunun sonucunda gerekenden daha uzun süre daha düsük serum kalsiyum düzeyi oluşabileceği göz önüne alınarak dikkatli olunması önerilir.

Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında da dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında hipomagnezemi gelişme ihtimaline karşı da dikkatli olunmalıdır.

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

Başlangıçta hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar dışında, talidomid ile eşzamanlı olarak uygulandığında ZOLTASTA için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). ZOLTASTA (15 dakikalık infüzyon yoluyla 4 mg) ile eşzamanlı talidomid (günde bir kere 100 mg) uygulaması multipl miyelom hastalarında zoledronik asit farmakokinetiğini ve kreatinin klerensini anlamlı oranda değiştirmemiştir.

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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebeli kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Zoledronik asitin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ZOLTASTA, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvan üreme çalışmalarında zoledronik asit sıçanlara ve tavşanlara subkutan olarak uygulanmıştır. Sıçanlarda 0.2 mg/kg vücut ağırlığına eşit ve üzerindeki dozlarda teratojenik olduğu saptanmıştır. Tavşanlarda ise ne teratojenite ne de fetotoksisite bulunmamış ancak maternal toksisite saptanmıştır. ZOLTASTA, gebelik sırasında 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. ZOLTASTA, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite
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.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

ZOLTASTA, 4 mg için advers reaksiyonların sıklığı temel olarak kronik tedaviden elde edilen verilere dayanmaktadır. Zoledronik asit ile advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir ve diğer bifosfonatlar ile bildirilenlere benzerdir. ZOLTASTA alan hastaların yaklaşık üçte birinde bu reaksiyonların oluşması beklenebilir. İntravenöz uygulamada en sık grip-benzeri bir sendrom ortaya çıkmış, hastaların yaklaşık %9'unda kemik ağrısı, ateş, yorgunluk ve rigor ile seyreden bu durum saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %3'ünde seyrek artralji ve miyalji vakaları bildirilmiştir.

Sıklıkla, böbrekle kalsiyum atılımındaki azalma, hastaların yaklaşık %20'sinde serum fosfat düzeylerinde asemptomatik ve tedavi gerektirmeyen bir düşüş oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %3'ünde serum kalsiyumu asemptomatik hipokalsemik düzeylere düşebilir.

ZOLTASTA intravenöz infüzyonunu takiben, bulantı (%5.8) ve kusma (%2.6) gibi gastrointestinal reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastaların %1'inden daha azında infüzyon yerinde nadiren kızarıklık veya şişme ve/veya ağrı gibi lokal reaksiyonlar da gözlemlenmiştir.

ZOLTASTA 4 mg ile tedavi edilen hastaların %1.5'inde anoreksi bildirilmiştir.

Az sayıda döküntü ya da kaşıntı vakası gözlenmiştir (%1'den az).

Diğer bifosfonatlarla olduğu gibi, yaklaşık %1'inde konjonktivit vakaları bildirilmiştir.

Kemik metastazı görülen popülasyonda böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla ilgili bazı raporlar vardır (%2.3), bununla birlikte, bu hasta popülasyonundaki diğer risk faktörleri de bu duruma yol açmış olabilirler. Plasebo kontrollü çalışmaların toplu olarak değerlendirildiği verilere göre, ZOLTASTA 4 mg alan hastaların %5.2'sinde buna karşılık plasebo alanların %4.2'sinde şiddetli anemi (Hb<8.0 g/dl) bildirilmiştir.

Aşağıda sıralanan advers ilaç reaksiyonları, daha çok zoledronik asit ile kronik tedavi uygulanmış klinik çalışmalardan elde edilmiştir:

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 tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi.
Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni.
Seyrek: Pansitopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonu.
Seyrek: Anjiyonörotik ödem.

Psikiyatrik hastalıkları
Yaygın: Uyku bozukluğu
Yaygın olmayan: Anksiyete
Seyrek: Konfüzyon.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, parestezi

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, tat bozuklukları, hipoestezi, hiperestezi, tremor.

Göz hastalıkları
Yaygın: Konjonktivit.
Yaygın olmayan: Bulanık görme.

Kardiyak hastalıkları
Seyrek: Bradikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipertansiyon
Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: Dispne, öksürük.

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Bulantı, kusma, anoreksi, konstipasyon
Yaygın olmayan: Diyare, karın ağrısı, dispepsi, stomatit, ağız kuruluğu.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Terleme artışı.
Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü (eritematöz ve maküler döküntüler dahil)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kemik ağrısı, miyalji, artralji, genel ağrı, eklemlerde sertlik
Yaygın olmayan: Kas krampları.

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın: Böbrek bozukluğu.
Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Ateş, grip benzeri sendrom (yorgunluk, rigor, keyifsizlik ve ateş basması dahil), asteni, periferik ödem

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, iritasyon, şişme, sertleşme, kızarma dahil), göğüs ağrısı, kilo artışı.

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

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 ZOLTASTA (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.

Pazarlama sonrası deneyim:

ZOLTASTA'nın onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Bu bildirimler büyüklüğü kesin olarak bilinmeyen bir popülasyondan edinildiği ve karışık faktörlere sebep olduğu için, sıklıklarının güvenilir biçimde tahmin edilmesi ya da ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki belirlenmesi mümkün değildir. Özellikle kanser bulunan ve ZOLTASTA da dahil olmak üzere (seyrek) bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda, osteonekroz vakaları (başlıca çene) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda osteomiyelitin 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 dökümante 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). Eldeki veriler çene kemiğinde osteonekroz bildirimlerinin büyük bir kısmının tümör tipine (ilerlemiş meme kanseri, multipl miyelom) dayandığını ileri sürmektedir.

Çok nadir vakalarda, özellikle atriyal fibrilasyon, somnolans, bronkokonstriksiyon, anafilaktik reaksiyon/şok, ürtiker, sklerit ve göz çukurunda iltihap gibi altta yatan risk faktörleri bulunan hastalarda hipotansiyon senkop ya da dolaşım kollapsına neden olmuştur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ZOLTASTA'nın akut doz aşımıyla ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu (böbrek yetmezliği dahil) ve serum elektrolit (kalsiyum, fosfor ve magnezyum dahil) anormallikleri gözlenmiş olduğundan, önerilenden daha yüksek doz uygulanmış olan hastalar dikkatle izlenmelidirler. Hipokalsemi gözlendiği 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, bifosfonatların başlıca kemik üzerine etkili, yeni ve oldukça güçlü bir sınıfının üyesidir. Bugüne kadar bilinen en güçlü osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörlerinden biridir.

Bifosfonatların 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 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 (ZOLTASTA 4 mg alan 214 erkeğe karşı plasebo alan 208 erkek) ZOLTASTA, İskeletle İlişkili Olaylar (SRE'ler) açısından plasebo ile 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 (ZOLTASTA ile % 38'e karşı, plasebo ile % 49, p=0.028) ve ilk SRE'ye kadar geçen medyan süre (plasebo için 321 güne karşı ZOLTASTA 4 mg için 488, p=0.009) açısından ZOLTASTA 4 mg, plasebo karşısında anlamlı bir avantaj sağlamıştır ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık sıklığı azalmıştır (ZOLTASTA 4 mg için 0.77, plasebo için 1.47, P=0.005). Plasebo ile karşılaştırılan zoledronik asit grubundaki iskelet ile ilişkili olaylarda, çoklu olay analizleri % 36 risk azalması göstermiştir (p=0.002). Başlangıçta ağrı ölçülmüş ve çalışma süresince periyodik olarak ölçüme devam edilmiştir. ZOLTASTA alan hastalarda, plasebo grubundakilere göre daha az ağrı artışı kaydedilmiş ve farklar 3, 9, 21 ve 24. aylarda önemli seviyeye ulaşmıştır. Daha az sayıdaki ZOLTASTA hastasında bir patolojik kırık yakınması ortaya çıkmıştır. Tedavi etkileri blastik lezyonları olan hastalarda daha az belirgin olmuştur. Etkinlik sonuçları, Tablo 1'de gösterilmektedir.

İkinci bir çalışmada, ZOLTASTA 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. (NSCLC (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) bulunan 134 ve diğer solid tümörleri olan 123 hasta zoledronik asit ile, NSCLC bulunan 130 ve diğer solid tümörleri olan 120 hasta plasebo ile tedavi edilmiştir). 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 (ZOLTASTA 4 mg için %39, plasebo için %48, p= 0.039), ilk SRE'ye kadar geçen medyan süreyi (ZOLTASTA 4 mg için 236 gün, plasebo için 155 gün, p=0.009) ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık sıklığı azalmıştır (ZOLTASTA 4 mg için 1.74, plasebo için 2.71, p=0.012). Plasebo ile karşılaştırılan ZOLTASTA grubundaki iskelet ile 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. Etkinlik sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir

Tablo 1: Etkinlik sonuçları (Hormon Tedavisi Alan Prostat Kanseri Hastaları)

	Tüm SRE (+HCM)		**Kırıklar***		**Kemikte radyasyon tedavisi**	
	ZOLTASTA 4 mg	**Plasebo**	**ZOLTASTA 4 mg**	**Plasebo**	**ZOLTASTA 4 mg**	**Plasebo**
N	214	208	214	208	214	208
SRE'ler bulunan hastaların oranı (%)	38	49	17	25	26	33
P-Değeri	0.028		0.052		0.119	
SRE'ye kadar geçen medyan süre (gün)	488	321	NR	NR	NR	640
P-Değeri	0.009		0.020		0.055	
İskelet Morbiditesi Oranı	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
P-Değeri	0.77		0.023		0.060	
Çeşitli olaylardan zarar görme riskinin azalması (%)**	36	-	NA	NA	NA	NA
P-Değeri	0.002		NA		NA	

*Omurlara ait ve omurga dışı kırıklar dahil

** İskelete bağlı tüm olayların sayısı, çalışma süresince ortaya çıkan herbir olayın toplam sayısı

NR Elde edilemedi

NA Uygulanamadı

Tablo 2: Etkinlik sonuçları (Meme veya prostat kanseri dışındaki solid tümörler)

	Herhangi bir SRE (+HCM)		Kırıklar*		Kemikte radyasyon tedavisi	
	ZOLTASTA 4 mg	**Plasebo**	**ZOLTASTA 4 mg**	**Plasebo**	**ZOLTASTA 4 mg**	**Plasebo**
N	257	250	257	25	257	25
SRE'ler bulunan hastaların oranı (%)	39	48	16	22	29	34
P-Değeri	0.039		0.064		0.173	
SRE'ye kadar geçen medyan süre (gün)	236	155	NR	NR	424	307
P-Değeri	0.009		0.020		0.079	
İskelet Morbiditesi Oranı	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
P-Değeri	0.012		0.066		0.099	
Çeşitli olaylardan zarar görme riskinin azalması (%)**	30.7	-	NA	NA	NA	NA
P-Değeri	0.003		NA		NA	

*Omurlara ait ve omurga dışı kırıklar dahil
** İskelete bağlı tüm olayların sayısı, çalışma süresince ortaya çıkan herbir olayın total sayısı
NR Elde edilemedi
NA Uygulanamadı

ZOLTASTA 4 mg ile pamidronat 90 mg'ı karşılaştıran bir Faz III randomize, çift-kör çalışmada, en az 1 kemik lezyonu olan multipl miyelom ya da meme kanserli 1222 hasta (564 hasta ZOLTASTA 4 mg, 558 hasta pamidronat 90 mg), her 3 ila 4 haftada 4 mg ZOLTASTA ile ya da 90 mg pamidronat ile tedavi edilmiştir. İyi klinik uygulamalarına uyum gösterememesinden dolayı 8 hasta etkinlik analizlerine dahil edilmemiştir. 606 hasta 12 ay süren, çift-kör uzatılmış faza alınmıştır. Total tedavi 24 ay sürmüştür. Sonuçlar, ZOLTASTA 4 mg'ın, iskelete bağlı olaylardan korunmada 90 mg pamidronat ile karşılaştırılabilir etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Çoklu olay analizleri, ZOLTASTA 4 mg ile tedavi edilen hastalarda %16'lık önemli bir risk azalması (p=0.030) olduğunu göstermiştir. Etkinlik sonuçları Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: Etkinlik Sonuçları (Meme Kanseri ve Multipl Miyelom Hastaları)

	Herhangi bir SRE (+HCM)		Kırıklar*		Kemikte radyasyon tedavisi	
	ZOLTASTA 4 mg	Pam 90 mg	ZOLTASTA 4 mg	Pam 90 mg	ZOLTASTA 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
SRE'ler bulunan hastaların oranı (%)	48	52	37	39	19	24
P-Değeri	0.198		0.653		0.037	
SRE'ye kadar medyan süre (gün)	376	356	NR	714	NR	NR
P-Değeri	0.151		0.672		0.026	
İskelet Morbiditesi Oranı	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
P-Değeri	0.084		0.614		0.015	
Çeşitli olaylardan zarar görme riskinin azalması (%)**	16	-	NA	NA	NA	NA
P-Değeri	0.030		NA		NA	

*Omurlara ait ve omurga dışı kırıklar dahil
** İskelete bağlı tüm olayların sayısı, çalışma süresince ortaya çıkan herbir olayın toplam sayısı
NR Elde edilemedi
NA: Uygulanamadı

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.

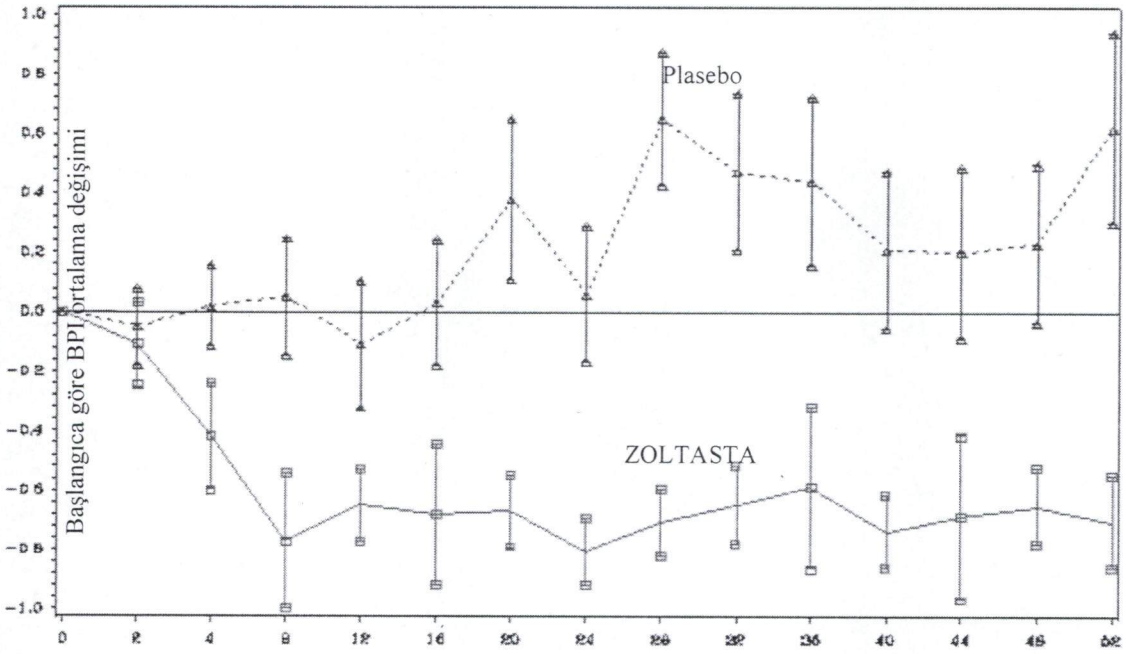
ZOLTASTA aynı zamanda, toplam iskeletle ilişkili olayların (SRE) sayısının (hiperkalsemi hariç ve daha önce geçirilmiş kırık açısından düzeltilmiş) toplam risk dönemine bölünmesiyle elde edilen SRE oranının etkisini belirlemek için, meme kanserine bağlı kemik metastazları olan 228 hasta ile çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Hastalar 1 yıl süreyle 4 haftada bir 4 mg ZOLTASTA ya da plasebo almışlardır. Hastalar eşit olarak ZOLTASTA ve plasebo ile tedavi edilen gruplara bölünmüştür.

Bir yıldaki SRE oranı 0.61 olmuş, bu durum ZOLTASTA ile tedavinin plaseboya kıyasla SRE'lerin oluşum oranını %39 düşürdüğünü göstermiştir (p=0.027). En az bir SRE bulunan (hiperkalsemi hariç) hastaların oranı ZOLTASTA ile tedavi edilen grupta %29.8 olurken, plasebo grubunda %49.6 olmuştur (p=0.003). Çalışmanın sonunda, ZOLTASTA ile tedavi edilen kolda ilk SRE'nin başlamasına kadar geçen ortalama süreye ulaşılamamış ve plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0.007). ZOLTASTA, plaseboya kıyasla bir çoklu olay analizinde (risk oranı=0.59, p=0.019) SRE'lerin riskini %41 oranında azaltmıştır.

ZOLTASTA 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 (Şekil 1). ZOLTASTA, analjezik skorundaki kötüleşmeyi plaseboya göre daha fazla inhibe etmiştir. Ayrıca, ZOLTASTA ile tedavi edilen hastaların %71.8'inin son gözlemde ECOG performans skorunun düzeldiği ya da değişmediği görülürken, plasebo hastalarında bu oran % 63.1 olmuştur.

Şekil 1:
Tedavi grubu ve çalışmadaki zamana göre başlangıca göre Kısa Ağrı Envanteri (BPI) ağrı skorundaki ortalama değişim.



Çalışmadaki zaman (hafta)

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.

ZOLTASTA'nın 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 ZOLTASTA 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 ZOLTASTA 8 mg ile 4. günde ve ZOLTASTA 4 mg ve 8 mg ile 7. günde olmak üzere daha hızlı idi. Aşağıdaki yanıt oranları gözlemlenmiştir:

Tablo 4: Maligniteye bağlı hiperkalsemi birleştirilmiş çalışmalarında tam yanıt verenlerin oranı:

	4. Gün	7. Gün	10. Gün
ZOLTASTA 4 mg (N=86)	% 45.3 (p=0.104)	% 82.6 (p=0.005)*	% 88.4 (p=0.002)*
ZOLTASTA 8 mg (N=90)	% 55.6 (p=0.021)*	% 83.3 (p=0.010)*	% 86.7 (p=0.015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	% 33.3	% 63.6	% 69.7
*p-değerleri pamidronattan istatistiksel üstünlüğü temsil eder			

Normokalsemiye kadar geçen medyan süre 4 gündü. 10. günde yanıt oranı pamidronat 90 mg ile %70 iken ZOLTASTA tedavi grubunda %87-88 olmuştur. Nükse (albümin-düzeltilmiş serum kalsiyumunun ≥2.9 mmol/l'ye tekrar yükselmesi) kadar geçen medyan süre, ZOLTASTA ile tedavi gören hastalarda 30 ila 40 gün iken pamidronat 90 mg tedavisi alanlarda 17 gündü. Sonuçlar, nükse kadar geçen sürede her iki ZOLTASTA dozunun da istatistiksel olarak pamidronat 90 mg'dan üstün olduğunu gösterdi. İki ZOLTASTA dozu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

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 tozdur. 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 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:
Zoledronik asit kanın hücresel bileşenlerine bir afinite göstermez. Zoledronik asidin plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (yaklasık %56). Bu olaylar zoledronik asit konsantrasyonundan bağımsızdır.

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 geri serbestlenir 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. 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 asitin renal klerensi, kreatinin klerensiyle anlamlı ve olumlu yönde bir ilişki göstermiştir. Renal klerens kreatinin klerensinin %75 ± 33'ünü yansıtmış ve çalışılan 64 kanser hastasında ortalama 84 ± 29 ml/dak (sınırlar 22 ila 143 ml/dak) olmuştur. Popülasyon analizi, kreatinin klerensi 20 ml/dak (ağır böbrek yetmezliği) ya da 50 ml/dak (orta düzeyde böbrek yetmezliği) olan bir hasta için öngörülen zoledronik asit klerensi, 84 ml/dak'lık bir kreatinin klerensi gösteren hastanın sırasıyla %37 ya da %72'si olacaktır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla (kreatinin klerensi <30 ml/dak) ilgili olarak oldukça sınırlı farmakokinetik veri vardır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ZOLTASTA 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 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 yapmadığı gösterilmiştir.

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 uygulama da iyi tolere edilmiştir.

Üreme toksisitesi
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.

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, ZOLTASTA ile bir geçimsizlik saptanmamıştır.

Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için, ZOLTASTA konsantre çözeltisi %0.9 a/h sodyum klorür çözeltisi veya %5 a/h glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

ZOLTASTA 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 seklinde uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonu 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
100 ml serum fizyolojik veya %5 a/h glukoz çözeltisi ile seyreltilen ZOLTASTA 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. Seyreltilmesi, 2 ila 8 °C de buzdolabında muhafaza edilmesi ve uygulamanın bitimine kadar geçen toplam sürenin 24 saati aşmaması gerekir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ZOLTASTA 4 mg/5 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti, 1 adet flakon içeren paketler halinde sunulmuştur.

Flakon: Şeffaf Alüminyum/plastik flip-off kapak ile sabitleştirilmiş PTFE kaplı (teflon) gri renkli bromo bütil kauçuk tıpalı, 7 ml'lik içi silikon kaplı şeffaf Tip I cam flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ZOLTASTA 4 mg/5 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti 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. Buzdolabında muhafaza edildiği takdirde, uygulamadan önce çözeltinin oda sıcaklığına erişmesi için bir süre bekletilmelidir. Ayrıca bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklar Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,
Güneşli, Bağcılar, İstanbul
Tel: +90 212 474 70 50
Faks: +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI

2014 / 7

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ