

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir 5 ml'lik flakon,

4 mg zoledronik asite eşdeğer 4.264 mg zoledronik asit monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat.....24 mg

Mannitol..... 220 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İ.V. İnfüzyon için Konsantre Çözelti İçeren Flakon

Renksiz, kokusuz, homojen, partikül içermeyen çözelti

### 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 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. OSTEZOLEN uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra hastaların yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

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

OSTEZOLEN, 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 OSTEZOLEN uygulamasından önce ve sonrasında yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

#### **Düşük OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN dozajları önerilmektedir.

Azaltılmış dozlarda OSTEZOLEN 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	3.0 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 OSTEZOLEN 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 miyelomasi veya solid tümörlerin metastatik kemik lezyonları olan hastalarda OSTEZOLEN tedavisine başlanırken, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerensi (KLkr) 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 OSTEZOLEN verilmesi önerilmemektedir. Serum kreatinin düzeyi >265 mikromol/l veya >3.0 mg/dl olan hastalar, OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN dozlarının kullanılması önerilir (bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri):

<u>Başlangıçtaki kreatinin klerensi</u>	<u>Önerilen OSTEZOLEN dozu</u>
<u>(ml/dakika)</u>	
>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 OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN tekrar kullanılmıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). OSTEZOLEN 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:** OSTEZOLEN'nin pediyatrik hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir.

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

### 4.3. Kontrendikasyonlar

• OSTEZOLEN; 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 OSTEZOLEN uygulamasından önce yeterince hidrate olmaları açısından değerlendirilmelidirler.

Kalp yetmezliği riski olan hastalarda aşırı hidrasyondan sakınılmalıdır.

OSTEZOLEN 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 olduğundan, böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi düşünülmelidir.

OSTEZOLEN ile tedavi edilen hastalar eşzamanlı olarak zoledronik asit içeren başka ürünler ile tedavi edilmemelidir. OSTEZOLEN diğer bisfosfonatlarla birlikte kullanılmamalıdır, çünkü bu ajanların kombine etkileri bilinmemektedir.

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

**Böbrek yetmezliği:**

Maligniteye bağlı hiperkalsemisi bulunan ve böbrek fonksiyonunda bozulma gösteren hastalar, OSTEZOLEN 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 arttırabilecek faktörler, dehidrasyon, önceden mevcut böbrek yetmezliği, çoğul OSTEZOLEN uygulamaları veya diğer bisfosfonat uygulamaları, nefrotoksik ilaç kullanımı ya da halen önerilmekte olandan daha kısa süreli bir infüzyonun kullanılması gibi faktörlerdir. 4 miligramlık OSTEZOLEN dozunun 15 dakikadan daha kısa sürmeyen bir infüzyonla verilmesi risk azalması sağlarsa da, böbrek fonksiyonu yine de kötüleşebilir. Başlangıç dozunda veya tek doz OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN tedavisi uygulanan hastalarda da, daha seyrek olsa da yükselebilir.

Hastalardaki serum kreatinin düzeyleri, her OSTEZOLEN dozundan önce değerlendirilmelidir. Hafif-orta şiddette böbrek yetmezliğiyle birlikte kemik metastazları olan hastalarda tedaviye başlandığında, daha düşük OSTEZOLEN dozlarının kullanılması önerilir. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları kötüye giden hastalarda OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN dahil, bifosfanatlarla tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu riski olmasından dolayı, OSTEZOLEN kullanımı önerilmez.

Klinik çalışmalarda şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, tedavi başlangıcındaki serum kreatinin düzeyleri, maligniteye bağlı hiperkalsemi vakalarında  $\geq 400$   $\mu\text{mol/l}$  veya  $\geq 4.5$   $\text{mg/dl}$ ; kanser ve kemik metastazı olan hastalarda  $\geq 265$   $\mu\text{mol/l}$  veya  $\geq 3.0$   $\text{mg/dl}$  olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Farmakokinetik çalışmalarda ise şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar başlangıçtaki kreatinin klerensi  $< 30$   $\text{ml/dakika}$  olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

**Karaciğer yetmezliği:**

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

**Çene osteonekrozu (ONJ):**

**OSTEZOLEN da dahil olmak üzere bifosfonat içeren tedavi kürü alan kanserli hastalarda çene osteonekrozu bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu kemoterapi ve kortikosteroid de alan hastalardır. Birçok hastada osteomyelitin de dahil olduğu lokal enfeksiyon semptomları görölmüştür.**

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 invasiv dental uygulamalardan uzak durmalıdırlar. Bifosfonat tedavisi esnasında, çene osteonekrozu 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 ila aylar boyunca, sıklıkla stres kırıklarının radyolojik görüntüleme özelliğini yansıtan uyluk veya kasık ağrısı yaşar. Kırıklar sıklıkla iki taraflıdır; bu nedenle femur kırığı yaşayan OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN tedavisinin bırakılması düşünölmelidir. OSTEZOLEN ile tedavi edilen hastalarda atipik femur kırığı raporları bildirilmiştir; ancak OSTEZOLEN tedavisi ile nedensellik belirlenememiştir.

OSTEZOLEN 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, OSTEZOLEN 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:**

OSTEZOLEN 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 içeriği:**

Bu tıbbi ürün her 5 mililitresinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

#### **Mannitol içeriği:**

OSTEZOLEN'in içeriğinde bulunan mannitol nedeniyle hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Dikkate alınması gereken, öngörülen etkileşimler:

OSTEZOLEN gibi bifosfonatlar aminoglikozidler 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.

OSTEZOLEN, antianjiyogenik ilaçlarla eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu vakaları gözleendiğinden, bu ilaçlarla eşzamanlı olarak uygulandığında dikkat gösterilmelidir.

#### **Etkileşimlerin yokluğu:**

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

Multiple miyelomlu hastalarda OSTEZOLEN, 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, OSTEZOLEN tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları gerekmektedir. OSTEZOLEN, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

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

OSTEZOLEN, 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. OSTEZOLEN, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **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 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 fertilité 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. OSTEZOLEN kullanımı esnasında araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN 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 ciddiyet 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  $< 1/1000$ ); 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: Anjiyonötik ödem

##### **Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın olmayan: 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 bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük, bronkokonstriksiyon

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı, kusma, anoreksi

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 bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kemik ağrısı, miyalji, artralji, genel ağrı

Yaygın olmayan: Çene osteonekrozu, 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)

Yaygın olmayan: Asteni, periferik ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, iritasyon, şişme, sertleşme, kızarma dahil), göğüs ağrısı, kilo artışı, anafilaktik reaksiyon/şok, ürtiker

### **Laboratuvar Bulguları**

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:**

OSTEZOLEN renal fonksiyon bozukluğu raporları ile ilişkilendirilmiştir. Kemiyi tutan ilerlemiş maligniteleri olan hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi için OSTEZOLEN kayıt çalışmalarından elde edilen güvenilirlik verilerinde yapılan birleştirilmiş bir analizde, OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN veya diğer bifosfonat siklusunun yanı sıra eşzamanlı nefrotoksik tıbbi ürünlerin kullanılması veya hali hazırda önerilenden daha kısa bir infüzyon süresinin kullanılmasını içerir. Hastalarda ilk veya tekli OSTEZOLEN 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 OSTEZOLEN da dahil olmak üzere 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 dokümanite 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 etkilerinin 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 OSTEZOLEN (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 OSTEZOLEN infüzyonu sonrası  $\leq 3$  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 (bifosfanatların sınıf etkisi).

**Hipokalsemiye bağlı advers reaksiyonlar:**

Hipokalsemi OSTEZOLEN’in onaylı endikasyonlarında kullanımında önemli bir risk olarak tanımlanmıştır. Klinik çalışma ve pazarlama sonrası vakalarda, OSTEZOLEN 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

OSTEZOLEN’in 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 gözlendiği takdirde, klinik endikasyona uygun olarak kalsiyum glukonat infüzyonları uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar  
ATC kodu: M05BA08

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 afinitelerine 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 ve 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 (4 mg Zoledronik Asit 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 SRE yaşayan hastaların oranı (Zoledronik Asit ile % 38'e karşı, plasebo ile % 49,  $p=0.028$ ), 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 (4 mg Zoledronik Asit için 0.77, plasebo için 1.47,  $P=0.005$ ) 4 mg Zoledronik Asit, plasebo karşısında anlamlı bir avantaj sağlamıştır. Zoledronik 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, 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. 4 mg, Zoledronik Asit, iskelet ile ilişkili olayları olan hasta oranını (4 mg Zoledronik Asit için %39, plasebo için %48,  $p=0.039$ ), ilk SRE'ye kadar geçen medyan süreyi (4 mg Zoledronik Asit için 236 gün, plasebo için 155 gün,  $p=0.009$ ) ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık

sıklığı azalmıştır (4 mg Zoledronik Asit 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, 4 mg Zoledronik Asit ile pamidronat 90 mg'ı karşılaştıran bir Faz III randomize, çift-kör çalışmada, (564 4 mg Zoledronik Asit, 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, 4 mg Zoledronik Asit'in, iskelete bağlı olaylardan korunmada 90 mg pamidronat ile karşılaştırılabilir etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Çoklu olay analizleri ile, 4 mg Zoledronik Asit ile tedavi edilen hastalarda %16'lık anlamlı bir risk azalması ( $p=0.030$ ) 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 oranını %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 ulaşılammış 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 (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 gözlemede 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 Asit'in 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 8 mg Zoledronik Asit ile 4. günde ve 4 mg Zoledronik Asit 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. Nkse (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 fark yoktur.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi bulunan hastalarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda,  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 zellikler**

### **Genel zellikler**

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 znmez.

### **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 hücrenel bileşenlerine bir afinite göstermez. Zoledronik asidin plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (yaklaşık olarak %56). Bu olaylar zoledronik asit konsantrasyonuna az oranda bağımlıdır.

### 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±.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 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/dak (sınırlar 22 ila 143 ml/dak) olmuştur. Popülasyon analizi, kreatinin klerensi 50 ml/dak (orta düzeyde böbrek yetmezliği) olan bir hasta için öngörülen zoledronik asit klerensi, 84 ml/dak'lık bir kreatinin klerensi gösteren hastanın % 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 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 ırk 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 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 0.005 mg/kg/gün intravenöz 52 haftaya kadar uygulama da 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

Polivinil klorür, 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, OSTEZOLEN ile bir geçimsizlik saptanmamıştır.

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

OSTEZOLEN 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

Flakonu 25°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklayınız.

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

OSTEZOLEN 4mg/ 5ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon, Tip I cam flakonda.

## 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 Atıklar Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Doğan Araslı Cad. No:219

34510 Esenyurt/İSTANBUL

Tel: 0212 620 28 50

Faks: 0212 596 20 65

**8. RUHSAT NUMARASI**

219/61

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

\_\_\_\_\_