

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XOLAREX 5 mg/100 ml IV infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

100 ml çözelti içeren torba, etkin madde olarak 5 mg zoledronik asite eşdeğer 5,33 mg zoledronik asit monohidrat (0,0533 mg/ml) içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat 30 mg

Sodyum hidroksit k.m.

Hidroklorik asit k.m

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti

Çözelti, steril, berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XOLAREX,

Osteoporozu olan, postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde vertebra ve vertebra dışı kırıkların önlenmesinde,

Kadınlarda ve erkeklerde osteoporozla bağlı kalça kırığı sonrası yeni klinik kırıkların önlenmesinde,

Günde 7.5 mg prednizolon veya eşdeğeri sistemik glukokortikoid tedavisine başlanan veya tedavisi devam eden ve tedavinin 12 aydan daha uzun süre devam etmesi beklenen kadın ve erkeklerde glukokortikoide bağlı osteoporozun tedavisinde,

Kadın ve erkeklerde kemikteki Paget hastalığının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Postmenopozal osteoporoz, erkeklerde osteoporoz tedavisi ve uzun süren glukokortikoid tedavisine bağlı osteoporoz tedavisi için önerilen doz, yılda bir kez uygulanan 5 mg intravenöz XOLAREX infüzyonudur.

Yakın zamanda düşük travmaya bağlı kalça kırığı meydana gelmiş olan hastalarda, XOLAREX infüzyonunun kalça kırığının onarımından iki hafta ya da daha uzun bir süre sonra uygulanması önerilir (bkz. Bölüm 5.1).

Paget hastalığının tedavisi için, XOLAREX yalnızca kemikteki Paget hastalığının tedavisi konusunda deneyim sahibi hekimler tarafından reçete edilmelidir. Önerilen doz, 5 mg'lık tek bir intravenöz XOLAREX infüzyonudur.

Paget hastalığı tedavisinin tekrarlanması: Paget hastalığında XOLAREX ile başlangıç tedavisinden sonra tedaviye cevap veren hastalarda, uzun bir remisyon dönemi gözlemlenir. Yeniden tedavi, nüksün olduğu hastalarda başlangıç tedavisini takiben bir yıl ya da daha uzun bir aralık sonrasında ilave bir intravenöz infüzyon yoluyla 5 mg XOLAREX uygulamasından oluşmaktadır. Paget hastalığının yeniden tedavisi ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Kalsiyum ve D vitaminin diyetle alımının yetersiz olduğu osteoporozlu kadınlarda yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği verilmesi önemlidir (bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli:

XOLAREX, bir infüzyon seti aracılığıyla intravenöz yoldan ve sabit bir infüzyon hızında uygulanır. İnfüzyon süresi 15 dakikadan daha kısa olmamalıdır. XOLAREX infüzyonu ile ilgili bilgi için, bkz. Bölüm 6.6.

Hastalar, XOLAREX verilmeden önce, gereken şekilde hidrate edilmiş olmalıdırlar. Bu, özellikle yaşlılarda ve diüretik tedavisi gören hastalarda önemlidir.

XOLAREX uygulaması ile birlikte yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı önerilir. Ayrıca Paget hastalığı bulunan hastalarda, günde iki kez alınan en az 500 mg elementer kalsiyuma karşılık gelen yeter miktardaki kalsiyum takviyesinin XOLAREX uygulandıktan sonraki 10 gün süreyle sürdürülmesi özellikle tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

Yakın zamanda kalça kırığı geçirmiş hastalarda, ilk XOLAREX uygulamasından önce oral yolla ya da intramüsküler yolla 50,000 ila 125,000 IU D vitamini verilmesi önerilir.

XOLAREX uygulandıktan sonraki üç gün içinde ortaya çıkan doz sonrası belirtilerin insidansı, XOLAREX uygulandıktan kısa süre sonra parasetamol veya ibuprofen uygulanarak azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Kreatinin klerensi <35 ml/dakika olan hastalarda XOLAREX kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Kreatinin klerensi \geq 35 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki erişkinlerde güvenilirlik ve etkililikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle bu yaş gruplarında XOLAREX kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon (\geq 65 yaş) : Yaşlılardaki biyoyararlanım, dağılım ve eliminasyonun yetişkinlerinkine benzer olması sebebiyle doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, herhangi bir bifosfonata ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Hipokalsemisi bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4),
- Kreatinin klerensi <35 ml/dakika olan hastalarda ve akut böbrek yetmezliği kanıtı olanlarda (bkz. Bölüm 4.4),

- Gebelik ve laktasyonda (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek bozukluğu:

Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi <35 ml/dakika) XOLAREX kullanımı, bu popülasyondaki artmış böbrek yetmezliği riskine bağlı olarak kontrendikedir.

Özellikle daha önceden böbrek rahatsızlığı olan veya ileri yaş, eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanan, eş zamanlı diüretik tedavisi alan ya da XOLAREX uygulamasından sonra dehidratasyon oluşumu dahil diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda XOLAREX uygulamasını takiben böbrek fonksiyonunda bozukluk gözlenmiştir. Hastalarda tek bir XOLAREX uygulamasından sonra böbrek bozukluğu gözlenmiştir. Önceden böbrek bozukluğu olan ya da yukarıda tanımlanan risk faktörlerinden herhangi birini taşıyan hastalarda nadir olarak diyaliz gerektiren ya da ölüm ile sonuçlanan böbrek yetmezliği meydana gelmiştir.

Renal yan etki riskini en aza indirmek için aşağıdaki önlemler alınmalıdır:

- Her XOLAREX dozundan önce kreatinin klerensi hesaplanmalıdır (örneğin; Cockcroft-Gault formülü ile). Önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum kreatinin düzeyindeki geçici artış daha fazla olabilir; risk altında olan hastalarda serum kreatinin düzeyinin ara kontrolü düşünülmelidir.
- XOLAREX, böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek diğer tıbbi ürünler ile bir arada verildiğinde dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).
- Hastalar, özellikle yaşlı ve diüretik tedavisi alanlar XOLAREX uygulamasından önce uygun şekilde hidrate edilmelidir.
- Tek bir XOLAREX dozu 5 mg'ı aşmamalıdır ve infüzyon süresi en az 15 dakika olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Önceden var olan hipokalsemi:

XOLAREX tedavisine başlanmadan önce yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı ile önceden var olan hipokalsemi tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3). Diğer mineral metabolizma bozuklukları da (örn. paratiroid rezervi yetersizliği, ince bağırsaklarda kalsiyum emilim bozukluğu) etkin biçimde tedavi edilmelidir. Hekimler, bu hastaların klinik gözetimini yapmayı göz önünde bulundurmalıdır.

Paget'de hipokalsemi:

Kemik döngüsünün (turnover) artmış olması kemikteki Paget hastalığının tipik bir özelliğidir. Zoledronik asitin kemik döngüsü üzerindeki etki başlama süresinin kısa olması sebebiyle, bazen semptomatik olabilen, geçici hipokalsemi gelişebilir ve bu durum XOLAREX infüzyonundan sonraki ilk 10 gün içerisinde maksimum düzeydedir (bkz. Bölüm 4.8).

XOLAREX uygulaması ile birlikte yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı önerilir. Ayrıca Paget hastalığı bulunan hastalarda, günde iki kez alınan en az 500 mg elementer kalsiyuma karşılık gelen yeter miktardaki kalsiyum takviyesinin XOLAREX uygulandıktan sonraki 10 gün süreyle sürdürülmesi özellikle tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.2). Hastalar, hipokalseminin belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve risk altında olunan dönem boyunca yeterli klinik gözetim altında tutulmalıdırlar. Paget hastalığı bulunan hastalarda XOLAREX infüzyonu öncesinde hastaların serum kalsiyum düzeylerinin ölçülmesi önerilir.

XOLAREX dahil bifosfonat alan hastalarda, şiddetli ve bazen iş göremezliğe yol açan kemik, eklem ve/veya kas ağrısı seyrek olarak bildirilmiştir.

Çene osteonekrozu (ONJ):

Zoledronik asit dahil olmak üzere bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu olguları bildirilmiştir. Bu olguları esas olarak bifosfonat tedavisi alan kanser hastaları oluşturmaktadır. Bu hastaların pek çoğu aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroid de almaktadır. Bildirilen olguların büyük çoğunluğu, örneğin diş çekilmesi gibi dental işlemler ile ilişkilendirilmiştir. Pek çoğunda osteomyelit dahil lokal enfeksiyon bulguları vardır. Eşlik eden risk faktörlerine (örn., kanser, kemoterapi, kortikosteroid, kötü ağız hijyeni) sahip hastalar, bifosfonatlar ile tedavi edilmeden önce diş sağlığını koruyucu uygun bir önlem olarak diş muayenesinden geçmelidirler. Tedavi sırasında bu kişilerde mümkünse invazif dental prosedürler uygulanmamalıdır. Bifosfonat tedavisi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, diş cerrahisi uygulanması durumun alevlenmesine neden olabilir. Dental prosedür gereken hastalar için bifosfonat tedavisini bırakmanın çene osteonekrozu riskini azalttığını ya da azaltmadığını düşündürecek herhangi bir veri yoktur. Her hasta için tedavi planı, tedaviyi yapan hekimin klinik kararına göre ve kişisel yarar/risk değerlendirmesine dayanarak yönlendirilmelidir.

Dış kulak yolunda osteonekroz:

Çoğunlukla uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak, bifosfonat kullanımı ile dış kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Dış kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörleri içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dahil olmak üzere kulak semptomları görülen bifosfonat alan hastalarda, dış kulak yolunda osteonekroz olasılığı düşünülmelidir.

XOLAREX'in etkin maddesi olan zoledronik asidi içeren ve onkolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da mevcuttur. XOLAREX ile tedavi görmekte olan bir hasta bu tür ilaçlarla veya diğer bifosfonat türevlerini içeren ilaçlarla eşzamanlı tedavi görmemelidir, çünkü bu ajanların kombine etkileri bilinmemektedir.

Atipik femur kırıkları:

Bifosfonat tedavisi ile öncelikle osteoporoz için uzun süreli tedavi gören hastalarda atipik subtrokanterik ve femur shaft kırıkları bildirilmiştir. Bu transvers veya kısa oblik kırıklar, femur boyunca küçük trokanterin alt kısmından suprakondiler çanın üst kısmına kadar herhangi bir yerde meydana gelebilir. Bu kırıklar minimal travma sonrasında ya da travma olmaksızın meydana gelir ve bazı hastalar tam femur kırığı ile başvurmadan önce haftalar ila aylar boyunca uyluk veya kasık ağrısı yaşar. Kırıklar sıklıkla iki taraflıdır; bu nedenle femur shaft kırığı yaşayan bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda kontralateral femur muayene edilmelidir. Bu kırıkların iyileşmesinin kötü olduğu da bildirilmiştir. Atipik femur kırığı şüphesi olan hastalarda bireysel risk/yarar analizine dayalı olarak hasta değerlendirmesi yapılan kadar bifosfonat tedavisinin bırakılması düşünülmelidir.

XOLAREX dahil, bifosfonat tedavisi sırasında hastalara herhangi bir uyluk, kalça veya kasık

ağrısını bildirmeleri tavsiye edilmeli ve bu tip semptomlarla başvuran her hasta olası femur kırığı açısından değerlendirilmelidir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zoledronik asite spesifik olarak ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Zoledronik asit, sistemik olarak metabolize olmaz ve insan sitokrom P450 enzimlerini *in vitro* olarak etkilemez (bkz. Bölüm 5.2). Zoledronik asit plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaz (yaklaşık % 43-55 bağlıdır) ve bu nedenle proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlarda görülen yer değiştirme etkileşimleri olası değildir.

Zoledronik asit, böbrek yoluyla atılır. XOLAREX böbrek fonksiyonunu önemli derecede etkileyebilecek ilaçlar (örn. aminoglikozidler ya da dehidratasyona neden olan diüretikler) ile birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda öncelikli olarak böbreklerden atılan eş zamanlı ilaç kullanımına sistemik maruziyet artabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: **D**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XOLAREX çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez ve tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Zoledronik asidin gebelerde kullanılmasına ilişkin yeterli veri yoktur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda doğum kusurları dahil üreme üzerinde toksikolojik etkiler gözlenmiştir

XOLAREX, gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Zoledronik asitin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. XOLAREX, laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda doğum kusurları dahil üreme üzerinde toksikolojik etkiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XOLAREX'in araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamış olsa da, baş dönmesi gibi yan etkileri araç ve makine kullanımı üzerine etkili olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Zoledronik asidin birinci, ikinci ve üçüncü infüzyonu ardından doz sonrası belirtilerin görüldüğü genel hasta yüzdesi sırasıyla % 44.7, % 16.7 ve % 10.2'dir. Birinci infüzyonu takiben bireysel belirtiler ve sıklıkları şu şekildedir: ateş (% 17.1), kas ağrısı (% 7.8), grip benzeri belirtiler (% 6.7), eklem ağrısı (% 4.8), baş ağrısı (% 5.1). Bu belirtilerin sıklığı, zoledronik asit uygulandıktan sonraki 3 gün içinde ortaya çıkmıştır. Bu belirtilerin çoğu hafif-orta derecede etkilidir ve olay başladıktan sonraki 3 gün içinde ortadan kaybolmuştur. Doz sonrası semptomlar yaşayan hastaların yüzdesi, daha az sayıdaki bir çalışma grubunda daha düşük bulunmuştur (ilk, ikinci ve üçüncü infüzyondan sonra sırasıyla %19.5, %10.4, %10.7).

XOLAREX uygulandıktan sonraki 3 gün içinde ortaya çıkan doz sonrası belirtilerin insidansı XOLAREX uygulandıktan kısa süre sonra parasetamol veya ibuprofen uygulanarak azaltılabilir (bkz.Bölüm 4.2).

Zoledronik asit ile ilişkili olduğundan şüphe duyulan advers reaksiyonlar; çok yaygın (>1/10); yaygın ($\geq 1/100$, <1/10); yaygın olmayan (> 1/1000, <1/100); seyrek (>1/1000, < 1/10,000); çok seyrek (< 1/10000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Her sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasıyla dizilmiştir.

Tablo 1*

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	İnfluenza, nazofarenjit
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Yaygın olmayan	Anemi
İmmün sistem bozuklukları	Bilinmiyor**	Nadir görülen bronkokonstriksiyon, ürtiker ve anjiyoödem vakaları ve çok nadir görülen anafilaktik reaksiyon/şok dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Yaygın	Hipokalsemi*
	Yaygın olmayan	Anoreksi, iştah azalması
	Seyrek	Hipofosfatemi
Pskiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Letarji, parestezi, somnolans (uyku hali), tremor, senkop, tat bozukluğu
Göz hastalıkları	Yaygın	Göz kızarıklığı
	Yaygın olmayan	Konjunktivit, göz ağrısı

	Seyrek	Üveit, episklerit, iritis
	Bilinmiyor**	Sklerit ve orbital iltihap
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Vertigo
Damar hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipertansiyon, flushing
	Bilinmiyor**	Hipotansiyon (risk faktörü taşıyan bazı hastalarda)
Kalp hastalıkları	Yaygın	Atriyal fibrilasyon
	Yaygın olmayan	Çarpıntı
Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları	Yaygın olmayan	Öksürük, Dispne
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın	Bulantı, kusma, ishal
	Yaygın olmayan	Dispepsi, üst karın ağrısı, karın ağrısı, ağız kuruluğu, özofajit, kabızlık, diş ağrısı, gastroözofajiyal reflü hastalığı, gastrit#
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Döküntü, hiperhidrozis, kaşıntı, eritem
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas ağrısı, eklem ağrısı, kemik ağrısı, bel ağrısı, ekstremitte ağrısı
	Yaygın olmayan	Boyun ağrısı, kas-iskelet tutulması, eklem şişmesi, kas spazmları, kas güçsüzlüğü, eklem katılığı kas-iskelet ağrısı, kas ve iskelete bağlı göğüs ağrısı, artrit
	Seyrek	Atipik subtrokanterik ve femur shaft kırıkları (bifosfonatlar sınıfı istenmeyen etkilerden)
	Çok seyrek	Dış kulak yolunda osteonekroz (bifosfonatlar sınıfı istenmeyen etkilerden)
	Bilinmiyor**	Çene osteonekrozu

Böbrek ve idrar bozuklukları	Yaygın olmayan	Kan kreatinin artışı, pollaküri, proteinüri
	Bilinmiyor**	Renal bozukluk (Özellikle daha önceden böbrek rahatsızlığı olan veya eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanan, eş zamanlı diüretik tedavisi alan yada zoledronik asit uygulamasından sonra dehidratasyon oluşumu dahil ilave risk faktörleri taşıyan, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği dahil nadir böbrek bozukluğu vakaları kaydedilmiştir)
Genel bozuklukları ve uygulama yeri ile ilgili sorunlar	Çok yaygın	Ateş
	Yaygın	Grip benzeri belirtiler, titreme, yorgunluk, asteni, ağrı, keyifsizlik, infüzyon bölgesinde reaksiyon.
	Yaygın olmayan	Periferik ödem, susuzluk, akut faz reaksiyon, kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı
	Bilinmiyor**	Kusma, ateş ve diare gibi doz sonrası belirtilerle ikincil dehidratasyon
Laboratuvar bulguları	Yaygın	C-reaktif protein artması
	Yaygın olmayan	Kanda kalsiyum azalması

Glukokortikoidlerle birlikte kullanan hastalarda gözlemlendi.

**Pazarlama sonrası raporlara dayanmaktadır. Bu raporlar belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan alınmış olduğundan ve karıştırıcı faktörlere tabi olduğundan, bunların sıklığının güvenilir bir şekilde hesaplanması ya da tıbbi ürüne maruziyetle nedensel bir ilişkinin kurulması mümkün değildir.

*Yalnızca Paget hastalığında yaygın. Hipokalsemi için ayrıca bir sonraki sayfadaki metne bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

HORIZON – Pivotal Kırık Çalışması [PFT] (bkz. Bölüm 5.1), zoledronik asit ve plasebo alan hastalarda atriyal fibrilasyonun genel sıklığı sırasıyla % 2.5 (3,862 hastadan 96'sı) ve % 1.9 (3,852 hastadan 75'i) idi. Atriyal fibrilasyon ciddi yan etkisinin oranı, zoledronik asit alan hastalarda (% 1.3, 3,862 hastadan 51'i) plasebo alan hastalara (% 0.6, 3,852 hastadan 22'si) kıyasla artmıştır. Artan atriyal fibrilasyon insidansının ardındaki mekanizma bilinmemektedir. Osteoporoz çalışmalarında (PFT, HORIZON – Yineleyen Kırık Çalışması [RFT]) toplu atriyal fibrilasyon insidansları zoledronik asit ile plasebo arasında karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur (sırasıyla % 2.6 ve % 2.1). Atriyal fibrilasyon ciddi advers olayları için toplu insidans, zoledronik asit için % 1.3, plasebo için % 0.8 olmuştur.

Sınıf etkileri (İlacın ait olduğu gruba bağlı etkiler):

Böbrek bozukluğu:

Zoledronik asit de dahil intravenöz bifosfonatlar böbrek fonksiyonundaki azalma (yani serum kreatinin artışı) olarak belirti veren böbrek bozukluğu ve seyrek olgularda akut böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle daha önceden böbrek sorunları olan veya ilave risk faktörleri taşıyan (örn. ileri yaş, kemoterapi alan onkoloji hastaları, birlikte kullanılan nefrotoksik ilaçlar, eş zamanlı diüretik tedavi, şiddetli dehidratasyon) çoğunluğu her 3-4 haftada bir 4 mg zoledronik asit dozu alan hastalarda zoledronik asit uygulamasını takiben böbrek fonksiyonunda bozukluk gözlenmiştir. Ancak tek doz uygulamasından sonra da bu durum gözlenmiştir.

Geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, kreatinin klerensindeki değişiklik (doz uygulamasından önce yıllık olarak ölçülen) ve böbrek yetmezliği ile bozukluğunun insidansı 3 yıl süreyle zoledronik asit ve plasebo tedavi grupları için birbirine yakın bulunmuştur. Zoledronik asit ile tedavi edilenlerin % 1.8 ve plasebo ile tedavi edilenlerin % 0.8'inde, uygulamadan sonraki 10 gün içinde serum kreatinin düzeyinde geçici bir artış gözlenmiştir.

Hipokalsemi:

Geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, hastaların yaklaşık % 0.2'sinde zoledronik asit uygulamasını takiben serum kalsiyum düzeylerinde azalma (1.87 mmol/L'dan daha az) görülmüştür. Semptomatik hipokalsemi olgusu hiç gözlenmemiştir.

Paget hastalığı çalışmalarında, yaklaşık hastaların % 1'inde semptomatik hipokalsemi gözlenmiş ve tümü iyileşmiştir.

Laboratuvar değerlendirmelerine göre Paget hastalığına ait klinik çalışmalarda zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların % 21'inde, geniş kapsamlı bir klinik çalışmada ise zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların % 2.3'ünde normal referans aralığının (2.10 mmol/L'dan daha az) altında geçici asemptomatik kalsiyum düzeyleri gelişmiştir.

Hem post-menopozal osteoporoz, hem yeni bir kalça kırığını takip eden klinik kırıkların önlenmesi çalışmasında, hem de Paget hastalığına ait klinik çalışmalarda tüm hastalar yeter miktarda D vitamini ve kalsiyum takviyesi almıştır (bkz. Bölüm 4.2). Yeni bir kalça kırığını takip eden klinik kırıkların önlenmesi çalışmasında, D vitamini seviyesi düzenli olarak ölçülmemiştir ancak zoledronik asit uygulaması öncesi hastaların çoğu D vitamini almıştır.

Lokal reaksiyonlar:

Zoledronik asit uygulamasını takiben infüzyon yerinde kızarıklık, şişlik ve/veya ağrı gibi lokal reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir (% 0.7).

Çene osteonekrozu:

Yaygın olmamakla birlikte zoledronik asit dahil bifosfonatlar ile tedavi edilen çoğunlukla da kanser hastalarında osteonekroz olguları (başlıca çenede) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu osteomyelit dahil lokal enfeksiyon bulgularına sahipti ve bildirilen raporların bir çoğu diş çekimi veya diğer dental cerrahi işlem uygulanan kanser hastalarına aitti. Çene osteonekrozu; kanser tanısı, birlikte uygulanan tedaviler (örn. kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler) ve eşlik eden durumlar (örn. anemi, pıhtılaşma bozuklukları, enfeksiyon, önceden var olan diş hastalığı) gibi iyi dokümanite edilmiş çoğul risk faktörlerine sahiptir. Nedensellik ilişkisi saptanamamış olmasına karşın, iyileşme süreci uzun sürebileceğinden dental cerrahiden sakınılması akıllıca bir davranış olacaktır (bkz. Bölüm 4.4). Geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, 7736 hastadan zoledronik asit ile tedavi edilen bir hastada ve plasebo verilen bir hastada çene osteonekrozu

bildirilmiştir. Her iki olgu da iyileşmiştir.

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)'a 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

XOLAREX ile doz aşımı vakası henüz bildirilmemiştir. Önerilen dozun üzerinde doz alan hastalar dikkatle izlenmelidirler. Klinik olarak anlamlı hipokalsemiye yol açan doz aşımı durumunda, oral kalsiyum ve/veya intravenöz kalsiyum glukonat infüzyonu takviyesi ile bu durum düzeltilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonatlar

ATC Kodu: M05B A08

Etki mekanizması:

Zoledronik asit, azot içeren bifosfonatlar grubundandır ve öncelikli olarak kemik üzerinde etkilidir. Osteoklastın aracılık ettiği kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler:

Kemik üzerinde bifosfonatların seçici etkisi, mineralize kemiğe olan yüksek afinitelerine bağlıdır.

Osteoklastdaki zoledronik asitin asıl moleküler hedefi, enzim farnesil pirofosfat sentezidir. Zoledronik asitin uzun süren etkisi, onun farnesil pirofosfat sentezinin aktif bölümüne olan yüksek bağlanma afinitesine dayandırılabilir.

Zoledronik asit tedavisi sonrasında kemik döngüsü (turnover) hızı, yüksek olan post-menopozal düzeylerden hızla azalarak kemik yıkım belirteçleri 7. günde ve kemik yapım belirteçleri 12. haftada en düşük noktasına ulaşır. Daha sonra kemik belirteçleri, menopoz öncesi değer aralığı içerisinde değişmeden kalır. Yinelenen yıllık dozlar sonrasında kemik döngüsü belirteçlerinde progresif bir azalma gözlenmemiştir.

Post-menopozal osteoporoz tedavisinin klinik etkililiği (PFT (Pivotal Fracture Trial [Ana kırık çalışması])):

Zoledronik asidin etkililiği ve güvenliliği, femur boynu KMY-T skoru -1.5 ya da daha düşük olan ve en az iki hafif veya bir orta düzeyde vertebra kırığı bulunan veya femur boynu KMY-T skoru -2.5 ya da daha düşük olup vertebra kırığı bulgusu olmayan 65-89 yaş arası 7736 kadında yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Vertebra kırığı insidansı için değerlendirilen kadınlar ek bir osteoporoz tedavisi almazken; kalça ve tüm kırıklar için değerlendirilen kadınlarda diğer bifosfonatlar hariç osteoporoz tedavisine (kalsitonin, raloksifen, tamoksifen, hormon replasman tedavisi, tibolon) izin verilmiştir. Tüm hastalar ayrıca her gün 1000-1500 mg elementer kalsiyum ve 400-1200 IU D vitamini takviyesi almıştır.

Morfometrik vertebra kırıkları üzerindeki etki:

Zoledronik asit, ilk yıldan itibaren yeni vertebra kırığı insidansını azaltmıştır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2 12 ay, 24 ay ve 36 ayda vertebra kırıklarındaki etkililiğin özeti

Sonuç	Zoledronik asit (%)	Plasebo (%)	Kırık insidansındaki mutlak azalma %'si (GA)	Kırık insidansındaki rölatif azalma %'si (GA)
En az bir yeni vertebra kırığı (0-1 yıl)	1.5	3.7	2.2 (1.4, 3.1)	60 (43, 72) ²
En az bir yeni vertebra kırığı (0-2 yıl)	2.2	7.7	5.5 (4.4, 6.6)	71 (62, 78) ²
En az bir yeni vertebra kırığı (0-3 yıl)	3.3	10.9	7.6 (6.3, 9.0)	70 (62, 76) ²
² p < 0.0001				

75 yaş ve üzeri Zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda plasebo hastalarına kıyasla vertebra kırığı riskinde % 60 azalma görülmüştür. (p < 0.0001)

Kalça kırığı üzerindeki etki:

Zoledronik asit, 3 yıl içinde kalça kırığı riskini % 41 azaltmıştır (% 95 GA, % 17 ila % 58). Kalça kırığı oranı, zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda % 1.44, plasebo grubunda %2.49 olmuştur.

Tüm kırıklar üzerindeki etki:

Tüm kırıklar, radyografik ve/veya klinik kanıt temelinde doğrulanmış olup bulgular **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Tablo 3 3 yıl içinde temel kırık değişkenleri insidansının, gruplar arası karşılaştırması

Sonuç	Zoledronik asit (N= 3875) Olay oranı (%)	Plasebo (N= 3861) Olay oranı (%)	Kırık olayı oranında mutlak azalma (%)	Kırık insidansında bağıl risk azalması(%)
Herhangi bir kırık (1)	8.4	12.8	4.4 (3.0, 5.8)	33 (23, 42)**
Vertebral kırık (2)	0.5	2.6	2.1(1.5, 2.7)	77(63, 86)**
Vertebra dışı kırık (1)	8.0	10.7	2.7 (1.4, 4.0)	25 (13, 36)*

- *p-değeri < 0.001, **p-değeri <0.0001

(1) parmak, ayak baş parmağı ve yüz kırıkları hariç

(2) Klinik torasik ve klinik lomber vertebra kırıklarını içerir

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etki:

Zoledronik asit, lomber omur, kalça ve distal radius KMY değerini (6, 12, 24 ve 36 ay) plaseboya göre anlamlı derecede artırmıştır. Zoledronik asit ile tedavi sonucunda plaseboya göre 3 yıl sonunda KMY, lomber omurda % 6.7, total kalçada % 6.0, femur boynunda %5.1 ve distal radiusta % 3.2 artmıştır.

Kemik histolojisi:

Üçüncü yıllık dozdan bir yıl sonra zoledronik asit (N=82) ya da plasebo (N=70) grubundaki 152 post-menopozal hastaya yapılan iliak krest biyopsisinin histomorfometrik analizinde, kemik döngüsünde (turnover) % 63'lük azalma gösterilmiştir. Mikrobilgisayarlı tomografi (μ CT) analizi, zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubuna kıyasla trabeküler kemik hacminin arttığı trabeküler kemik yapısının korunduğunu göstermiştir.

Kemik döngüsü (turnover) belirteçleri:

Kemiğe özgü alkalin fosfataz (BSAP), tip I kolajen serum N-terminal propeptidi (P1NP) ve serum beta-C-telopeptid (b-CTx) alt grup analizi ile (517 ila 1246 hastada) değerlendirilmiştir. 12 ayda zoledronik asit ile başlangıca göre BSAP'ta %30, P1NP ve b-CTx'te %61 azalma sağlanmış olup; 36. aydaki azalma oranları sırasıyla % 28, % 52 ve % 55 bulunmuştur. Tüm belirteçler, menopoz öncesi düzey aralığı içerisinde kalmıştır.

Boy üzerindeki etki:

3 yıllık osteoporoz çalışmasında zoledronik asit grubunda plaseboya göre yaklaşık 2.5 mm daha az boy kaybı görülmüştür [(% 95 GA, 1.6 mm, 3.5 mm), (p<0.0001)].

İş göremezlik günleri:

Zoledronik asit, sırt ağrısı ve kırık nedeniyle aktivitenin kısıtlandığı veya yatak istirahati gerektiren gün sayılarını plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır (tümünde p <0.01).

Paget kemik hastalığı tedavisinde klinik etkililik:

Zoledronik asit 30 yaş üzeri, tanıları radyolojik olarak doğrulanmış, hafif-orta Paget kemik hastalığı olan, ort. kemik alkalin fosfataz düzeyi, çalışmaya girişte yaşa özgü referans değer aralığı üst sınırının 2.6 - 3.0 katı düzeyinde olan hastalarda incelenmiştir.

6 aylık iki karşılaştırmalı çalışmada, 2 ay süreyle günlük alınan 30 mg risedronat dozu ile bir kez uygulanan 5 mg zoledronik asit infüzyonunun etkililiği karşılaştırılmıştır. 6 ay sonra zoledronik asit ile yanıt ve serum alkalin fosfataz (SAP) normalleşmesi oranları sırasıyla % 96 (169/176) ve % 89 (156/176); risedronat ile % 74 (127/171) ve % 58 (99/171) olmuştur (tümünde p<0.001). Her iki tedavi ile 6 ay sonunda ağrı şiddeti ve ağrının engelleyiciliği skorlarında benzer bir azalma gözlenmiştir.

Tedaviye yanıt veren ve uzatılmış gözlem çalışmasına dahil edilen 153'ü zoledronik asit 115'i risedronat ile tedavi edilen hastalardan dozun uygulanmasından itibaren ortalama 3.8 yıllık takip süresinin sonunda yeniden tedavi gereksinimi (klinik değerlendirme) nedeniyle Uzatılmış Gözlem Dönemi sonlandırılanların oranı risedronat için (48 hasta ya da % 41.7) zoledronik asitten (11 hasta ya da % 7.2) daha yüksek bulunmuştur. Başlangıç dozundan yeniden tedavi gereksinimi nedeniyle Uzatılmış Gözlem Döneminin sonlandırılmasına kadar geçen ortalama süre, zoledronik asit için (7.7 yıl) risedronattan (5.1 yıl) daha uzun olmuştur.

5 mg zoledronik asit ile tedavi edildikten 6 ay sonra Paget hastalığı bulunan 7 kişide kemik histolojisi değerlendirilmiştir. Kemik biyopsisi bulguları kemik kalitesinin normal olduğunu göstermiş ve kemikte "remodeling" ve mineralizasyon kusuruna dair herhangi bir bulgu

gözlenmemiştir.

Yakın zamanda meydana gelen bir kalça kırığından sonra artan kırık riski altında olan hastalarda osteoporoz tedavisindeki klinik etkililik (RFT: Yinelenen kırık çalışması):

Vertebra, vertebra dışı ve kalça kırıkları dahil kırıkların insidansı, yakın zamanda (90 gün içinde) travmaya bağlı kalça kırığı meydana gelmiş olan 50-95 yaş grubundaki (ortalama yaş: 74.5) 2127 hastada değerlendirilmiş ve hastalar ortalama 2 yıl takip edilmiştir. Hastaların yaklaşık % 42'sinde femur boynu KMY T-skoru -2.5'in altında ve yaklaşık % 45'inde KMY-T skoru -2.5'in üstündedir. Zoledronik asityılda bir kez, çalışma popülasyonunda en az 211 hasta klinik kırıkları tespit edilinceye kadar uygulanmıştır. D vitamini seviyeleri rutin olarak ölçülmemesine rağmen, infüzyondan 2 hafta önce hastaların çoğuna (oral yol veya intramüsküler yol ile 50.000 ila 125.000 IU'luk) D vitamini yüklemesi yapılarak tüm katılımcılara, günde 1,000 ila 1,500 mg elemental kalsiyum artı 800 ila 1,200 IU D vitamini takviyesi verilmiştir. Hastaların % 95'ine infüzyon kalça kırığının onarımından iki hafta ya da daha uzun bir süre sonra uygulanmış ve infüzyonun medyan zamanlaması kalça kırığının onarımından altı hafta sonra olmuştur. Primer etki, klinik çalışma süresi boyunca kırık insidansında değişkenlik gösterir. *Tüm kırıklar üzerindeki etki*

Önemli klinik kırık değişkenlerinin insidans oranları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4 Önemli kırık değişkenlerinin insidansı açısından tedaviler arası karşılaştırma

Sonuç	Zoledronik asit (N= 1065) Olay oranı (%)	Plasebo (N= 1062) Olay oranı (%)	Kırık olay oranında mutlak azalma (%) (GA)	Kırık insidansında bağlı risk azalması (%) (GA)
Herhangi bir kırık (1)	8.6	13.9	5.3 (2,3, 8.3)	35 (16, 50)**
Vertebral kırık (2)	1.7	3.8	2.1 (0.5, 3.7)	46 (8, 68)*
Vertebra dışı kırık (1)	7.6	10.7	3.1 (0.3, 5.9)	27 (2, 45)*

- *p-değeri < 0.05, **p-değeri <0.01

(1) parmak, ayak baş parmağı ve yüz kırıkları hariç

(2) Klinik torasik ve klinik lomber vertebra kırıkları dahil

Çalışma kalça kırıklarındaki anlamlı farklılıkları ölçecek şekilde tasarlanmamıştır, ancak yeni kalça kırıklarında azalmaya yönelik bir eğilim gözlenmiştir.

Herhangi bir nedene bağlı mortalite zoledronik asit tedavisi alan grupta % 10 (101 hasta) plasebo grubunda ise % 13 (141 hasta) olmuştur. Bu değerler, herhangi bir nedene bağlı mortalite riskinde % 28 azalmaya karşılık gelmektedir (p=0.01).

Kalça kırığı iyileşmesinin gecikme insidansı zoledronik asit (34 [% 3.2]) ve plasebo (29 [% 2.7]) gruplarında benzer bulunmuştur.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etki

HORIZON-RFT çalışmasında, zoledronik asit tedavisi total kalça ve femur boynunda KMY'yi plaseboya göre anlamlı düzeyde artırmıştır. 24. ayda zoledronik asit tedavisi, total kalçada %5.4'lük, femur boynunda ise %4.3'lük KMY artışı sağlamıştır.

Erkeklerde klinik etkililik

HORIZON-RFT çalışmasında, randomize edilen 508 erkek hastanın 185'inin KMY'si 24. ayda değerlendirilmiş ve zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda total kalça KMY'sinde, anlamlı artış (% 3.6) gözlenmiştir.

CZOL446M2308 çalışmasında da, yıllık zoledronik asit infüzyonu ve haftada bir uygulanan alendronatın 24. aydaki lomber omur KMY'sine etkisi benzer bulunmuştur.

Glukokortikoid kaynaklı osteoporozun tedavisi ve önlenmesi:

Zoledronik asidin glukokortikoid kaynaklı osteoporozun tedavisi ve önlenmesindeki etkililiği ve güvenliliği ≥ 7.5 mg/gün oral prednizolon (veya eşdeğeri) ile tedavi edilen 18-85 yaşlarında (ortalama yaş 54.4) 833 erkek ve kadın üzerinde yapılan randomize (yılda bir kez zoledronik asit veya günde bir kez oral risedronat), çok merkezli, çift kör, aktif kontrollü, 1 yıl süreli bir çalışmada araştırılmıştır. Tüm katılımcılara her gün 1000 mg element kalsiyum ve 400 IU'dan 1000 IU'ya kadar D vitamini desteği verilmiştir. Zoledronik asit ve risedronatın 12. aydaki lomber omur KMY'sine etkisi benzer bulunmuştur.

Kemik Mineral Yoğunluğuna (KMY) Etkisi: 12 ay sonunda, zoledronik asit, lomber omur, femur boynu gibi alanlarda KMY'yi risedronattan daha fazla artırmıştır (tümünde $p < 0.03$). Randomizasyon öncesi 3 aydan daha uzun süre glukokortikoid alan alt grupta, lomber omur KMY'si, zoledronik asit ile % 4.06, risedronat ile % 2.71 artmıştır (ortalama fark % 1.36; $p < 0.001$). Randomizasyon öncesi 3 ay veya daha kısa bir süre ile glukokortikoid alan alt grupta, lomber omur KMY'si zoledronik asit ile % 2.60, risedronat ile % 0.64 artmıştır (ortalama fark: %1.96; $p < 0.001$). Çalışmada, risedronat ile karşılaştırıldığında klinik kırıklarda bir azalma görülmemiştir. Zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda kırık insidansı 8 iken risedronat ile tedavi edilen hastalarda 7'dir. ($p = 0.8055$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

64 hastada 2, 4, 8 ve 16 mg zoledronik asitin tekli ve çoklu 5 ve 15 dakikalık infüzyonlarının uygulanmasını takip eden farmakokinetik veriler doza bağımlı bulunmuştur.

Emilim:

Zoledronik asit infüzyonu başladıktan sonra, etkin maddenin plazma konsantrasyonları hızla artmış ve infüzyon döneminin sonunda zirve düzeyine ulaşmıştır ve bunu 4 saat sonra zirve düzeyinin % 10'una ve 24 saat sonra zirve düzeyinin % 1'ine ulaşan hızlı bir azalma izlemiştir ve daha sonra zirve düzeylerin % 0.1'ini aşmayan çok düşük konsantrasyonlu çok uzun bir dönem takip etmiştir.

Dağılım:

Zoledronik asit plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaz (yaklaşık % 43-55 bağlıdır) ve bağlanma, konsantrasyondan bağımsızdır. Bu nedenle, yüksek oranda proteine bağlı ilaçların yer değiştirmesinden kaynaklanan ilaç etkileşimi olasılığı bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Zoledronik asit, metabolize olmaz ve böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Metabolize olmadığından ve P450 enzimi inhibitörü kapasitesi bulunmadığından, zoledronik asidin sitokrom

P450 enzim sistemleri ile metabolize edilen maddelerin metabolik klerensini azaltma olasılığı da yoktur.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulanan zoledronik asit üç fazlı bir süreçle elimine edilir: $t_{1/2\alpha}$ 0.24 ve $t_{1/2\beta}$ 1.87 saatlik yarılanma ömrü ile sistemik dolaşımdan hızlı bifazik kaybolma ve bunu takiben terminal yarılanma ömrü $t_{1/2\gamma}$ 146 saat olan uzun süreli eliminasyon fazı. Her 28 günde bir verilen çoklu dozdan sonra plazmada etkin madde birikimi gözlenmemiştir. Erken dağılım fazları (yukarıdaki $t_{1/2}$ değerlerine sahip alfa ve beta fazları) tahminen kemiklere hızlı alım ve böbrekler yoluyla atılımı temsil etmektedir. İlk 24 saatte uygulanan dozun % 39 ± 16 'sı idrarda saptanır, geriye kalan ise başlıca kemik dokusuna bağlanır. Kemik dokusundan sistemik dolaşıma çok yavaş salınarak böbrekler yoluyla atılır. Vücuttan tamamen temizlenmesi dozdan bağımsız olarak 5.04 ± 2.5 l/saattir ve cinsiyet, yaş, ırk ve vücut ağırlığından etkilenmez. Zoledronik asit plazma klerensindeki vakalar arasında ve vaka içi değişkenliğin sırasıyla % 36 ve % 34 olduğu gösterilmiştir. İnfüzyon zamanının 5 dakikadan 15 dakikaya çıkarılması zoledronik asidin infüzyon sonrası konsantrasyonunda % 30 azalma sağlamıştır fakat zamana karşı plazma konsantrasyon eğrisinin altındaki alan üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İntravenöz uygulanan zoledronik asit, trifazik farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Zoledronik asidin renal klerensi, kreatinin klerensi ile bağıntılıdır ve incelenen 64 hastada renal klerens kreatinin klerensinin % 75 ± 33 'ünü temsil etmektedir yani ortalama 84 ± 29 ml/dakika (22–143 ml/dakika arasında) gerçekleşmiştir. Normal böbrek fonksiyonu bulunanlar ile karşılaştırıldığında, hafif ila orta derecedeki böbrek yetmezliğinde 24 saat içindeki eğri altındaki alan (EAA) değerlerinde % 30-40 düzeyinde küçük artışların gözlenmiş olması ve çoklu dozlarda böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak ilaç birikimi olmaması hafif ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/dakika) ve orta ($Cl_{cr} = 30-50$ ml/dakika) böbrek yetmezliğinde zoledronik asitte doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığını göstermiştir. Kreatinin klerensi <35 ml/dakika olan hastalarda zoledronik asit kullanımı, bu popülasyondaki artmış böbrek yetmezliği riskine bağlı olarak kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kreatinin klerensi ≥ 35 ml olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin farmakokinetik veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılardaki biyoyararlanım, dağılım ve atılımın yetişkinlerinkine benzerdir (bkz. Bölüm 4.2).

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler

Zoledronik asite spesifik olarak ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Zoledronik asit, sistemik olarak metabolize olmadığından ve etkin maddenin sitokrom P450 enzimlerine

doğrudan etki gösteren ve/veya geri dönüşümsüz metabolizmalarına-bağlı inhibitör etki olarak kapasitesinin çok az ya da hiç olmaması nedeniyle zoledronik asit, sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olan maddelerin metabolik klerensini muhtemelen azaltmamaktadır. Zoledronik asit plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmamaktadır (yaklaşık % 43-55 bağlanma) ve bağlanma konsantrasyondan bağımsızdır. Bu nedenle proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlarda görülen yer değiştirme etkileşimleri olası değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Ölümcül olmayan en yüksek intravenöz doz farelerde 10 mg/kg-vücut ağırlığı ve sıçanlarda 0.6 mg/kg'dır. Tek doz infüzyon çalışmaları köpeklerde yapıldığında, 15 dakika içinde 1.0 mg/kg uygulandığında (EAA temelinde önerilen insan terapötik maruziyetinin 6 katı) iyi tolere edilmiştir ve herhangi bir renal etki gözlenmemiştir.

Subkronik ve kronik toksisite:

Bolus parenteral çalışmalarında, sıçanlara subkutan ve köpeklere intravenöz olmak üzere 4 hafta süreyle her gün 0.02 mg/kg'a varan dozlarda uygulanan zoledronik asit iyi tolere edilmiştir. 52 hafta süreyle her 2-3 günde bir sıçanlara subkutan 0.001 mg/kg/gün ve köpeklere intravenöz 0.005 mg/kg yapılan uygulamada iyi tolere edilmiştir. İntravenöz infüzyon çalışmalarında, sıçanlarda 3 günlük aralıklar ile 6 infüzyonda 0.6 mg/kg'a varan dozlarda (klinik dozun 6 katı) renal tolerabilite gözlenirken, köpeklerde 2-3 hafta aralıklarla 5 infüzyonda 0.25 mg/kg (klinik dozun 7 katı) dozları köpekler iyi tolere etmiştir.

İnsanların maksimum maruz kalmaları planlanan miktarları aşan kümülatif maruziyet dozlarının uzun sürede yinelenerek uygulanması gastrointestinal sistem ve karaciğer dahil diğer organlarda ve intravenöz uygulama bölgelerinde toksikolojik etkiye neden olmuştur. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Yinelenen doz çalışmalarında en sık görülen bulgu, hemen hemen tüm dozlarda, büyümekte olan hayvanların uzun kemik metafizlerinde artmış primer spongiosiadır ve bu bulgu bileşiğin antirezorptif aktivitesini yansıtmaktadır.

Üreme toksisitesi:

Teratoloji çalışmaları iki türde subkutan uygulama yoluyla gerçekleştirilmiştir. ≥ 0.2 mg/kg dozda sıçanlarda teratojenik etki gösterilmiştir ve bunun dışı vurumu eksternal, viseral ve iskelet malformasyonları şeklinde olmuştur. Tavşanda teratolojik ve/veya embriyo/fetus üzerinde etki gözlenmemiştir, ancak serum kalsiyum düzeylerinin düşmesi sebebiyle 0.1 mg/kg'da maternal toksisite belirgindir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel:

Mutajenite testlerinde zoledronik asitin mutajenik etkisi bulunmamıştır ve karsinojenite testleri karsinojenik potansiyel ile ilgili herhangi bir kanıt açığa çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sodyum sitrat

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

XOLAREX infüzyon çözeltisi, kalsiyum içeren çözeltiler ile temas etmemelidir. XOLAREX diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı ya da intravenöz yolla birlikte verilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış torbaları 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

İnfüzyonluk çözelti ilk kez açıldıktan sonra çözelti, HEMEN kullanılmalıdır.

Kabın ilk kez açılması, uygulama ve uygulama bitimi arasındaki toplam süre 24 saatten fazla olmamalıdır.

Açıldıktan sonra kullanılmayacaksa en fazla 24 saat, 2-8°C'de bekletilmesi uygundur.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

XOLAREX 5 mg/100 ml IV infüzyon için çözelti, 100 ml'lik PP (Polipropilen) torba, polipropilen port ve polipropilen kır-aç (break-off) cinsi kapak ve üç katlı malzemeden yapılmış (PET/Alu/PE) Alüminyum esaslı overpouch ile ambalajlanmıştır.

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

Tek bir uygulama içindir.

XOLAREX diğer herhangi bir ilaçla karıştırılmamalı veya başka bir ilaçla intravenöz olarak aynı anda verilmemelidir. Ayrı bir infüzyon seti kullanılarak sabit bir infüzyon hızında uygulanmalıdır. Eğer açılmış ürün, buzdolabından alınarak tekrar kullanılacaksa kullanılmadan önce, oda sıcaklığına getirilmelidir. İnfüzyon, aseptik tekniklerine uyularak hazırlanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

MS Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Ulaş OSB mah. D 100 cad. No:28/1

Ergene 2 OSB Ergene/Tekirdağ

Tel : 0 282 655 55 05

e-mail: bilgi@mspharma.com

8. RUHSAT NUMARASI

2018/385

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 20.07.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: