

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACLASTA® 5 mg/100 ml infüzyon çözeltisi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Zoledronik asit monohidrat 0.0533 mg (ml başına 0.05 mg susuz zoledronik asite eşdeğer bazda)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Çözelti, steril, berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

ACLASTA,

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 ACLASTA® infüzyonudur.

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

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

Paget hastalığı tedavisinin tekrarlanması: Tedavinin tekrarlanmasına ilişkin spesifik veriler, bugün için mevcut değildir. Paget hastalığında ACLASTA'nın tek bir tedavi kürü olarak uygulamasından sonra tedaviye cevap veren hastalarda, uzun bir remisyon dönemi gözlemlenir. (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:

ACLASTA® 5 mg/100 mL infüzyon çözeltisi, delikli bir infüzyon seti aracılığıyla intravenöz yoldan ve sabit bir infüzyon hızında uygulanır. İnfüzyon süresi 15 dakikadan daha kısa olmamalıdır. ACLASTA® infüzyonu ile ilgili bilgi için, bkz.Bölüm 6.6.

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

ACLASTA 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 ACLASTA® uygulandıktan sonraki 10 gün süreyle sürdürülmesi özellikle tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Kreatinin klerensi <35 mL/dakika olan hastalarda ACLASTA® kullanılması önerilmemektedir.

Kreatinin klerensi ≥ 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 etkinlikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle bu yaş gruplarında ACLASTA® kullanılması önerilmez.

Geriyatrik Popülasyon (≥ 65 yaş) : Yaşlılardaki biyoyararlanım, dağılım ve atılımın 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)
- Gebelik ve laktasyonda (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek bozukluğu:

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

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

- Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan (kreatinin klerensi < 35 mL/dakika) hastalar sınırlı klinik deneyim olması sebebiyle ACLASTA® kullanmamalıdır.
- ACLASTA, böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek diğer tıbbi ürünler ile bir arada verildiğinde dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
- Her bir ACLASTA dozundan önce kreatinin klirensi hesaplanmalıdır (örneğin; Cockcroft-Gault formülü ile). Önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum kreatinin düzeyindeki artış daha fazla olabilir, bu risk altında olan hastalarda aralıklı serum kreatinin kontrolü düşünülmelidir.
- Hastalar, özellikle yaşlı ve diüretik tedavisi alanlar ACLASTA uygulamasından önce uygun şekilde hidrate edilmelidir.
- Tek bir Aclasta dozu 5 mg'ı aşmamalıdır ve infüzyon süresi en az 15 dakika olmalıdır (Bkz. 4.2 Pazoloji ve uygulama şekli).

Önceden var olan hipokalsemi:

ACLASTA 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 kısa etki başlama süresi yüzünden, bazen semptomatik olabilen, geçici hipokalsemi gelişebilir ve bu durum ACLASTA infüzyonundan sonraki ilk 10 gün içerisinde maksimum düzeydedir (bkz.bölüm 4.8).

ACLASTA 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 ACLASTA® 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 ACLASTA infüzyonu öncesinde hastaların serum kalsiyum düzeylerinin ölçülmesi önerilir.

ACLASTA® 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 azalttığı 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.

ACLASTA®, onkoloji hastalıklarında kullanılan Zometa ile aynı etkin maddeyi (zoledronik asit) içermektedir. Zometa ile tedavi görmekte olan bir hasta ACLASTA ile tedavi görmemelidir.

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 Farmakokinetik özellikler). 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. ACLASTA® 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)

ACLASTA 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
ACLASTA[®], gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Zoledronik asitin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. ACLASTA[®], 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 makina kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

ACLASTA'nın 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, ACLASTA[®] 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 küçük bir çalışma grubunda daha düşük bulunmuştur (ilk, ikinci ve üçüncü infüzyondan sonra sırasıyla %19.5, %10.4, %10.7).

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

HORIZON – Pivotal Kırık Çalışması [PFT] (bkz. bölüm 5.1), ACLASTA 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, ACLASTA 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 Aclasta ile plasebo arasında karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur (sırasıyla %2.6 ve %2.1). Atriyal fibrilasyon ciddi advers olayları için toplu insidans, Aclasta için %1.3, plasebo için %0.8 olmuştur.

ACLASTA[®] ile ilişkili olduğundan şüphe duyulan advers reaksiyonlar; çok yaygın (>1/10); yaygın (≥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 Yaygın olmayan	Hipokalsemi* Anoreksi, iştah azalması
Pskiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Baş ağrısı, baş dönmesi Letarji, parestezi, somnolans (uyku hali), tremor, senkop, tat bozukluğu
Göz hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor**	Göz kızarıklığı Konjunktivit, göz ağrısı Üveit, episklerit, iritis Sklerit, ve orbital iltihap
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Vertigo
Damar hastalıkları	Yaygın olmayan Bilinmiyor**	Hipertansiyon, flushing Hipotansiyon (risk faktörü taşıyan bazı hastalarda)
Kalp hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Atrial fibrilasyon Çarpıntı
Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları	Yaygın olmayan	Öksürük, Dispne
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Bulanti, kusma, ishal 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, omuz ağrısı, kas spazmları, kas güçsüzlüğü, eklem katılığı
	Bilinmiyor**	kas-iskelet ağrısı, kas ve iskelete bağlı göğüs ağrısı, artrit Çene osteonekrozu
Böbrek ve idrar bozuklukları	Yaygın olmayan Bilinmiyor**	Kan kreatinin artışı, pollaküri, proteinüri Renal bozukluk (Özellikle daha önceden böbrek rahatsızlığı olan veya eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanan, eş zamanlı diüretik tedavisi alan yada Aclasta 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 gözlendi.

** 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 aşağıdaki metne bakınız.

Sınıf etkileri (İlacın ait olduğu gruba bağlı etkiler):

Böbrek bozukluğu:

Zoledronik asit, 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. kemoterapi alan onkoloji hastaları, birlikte kullanılan nefrotoksik ilaçlar, eş zamanlı diüretik tedavi, şiddetli dehidratasyon) hastalarda zoledronik asit uygulamasını takiben böbrek fonksiyonunda bozukluk gözlenmiştir ve bunların çoğunluğu her 3-4 haftada bir 4 mg doz alan hastalardır. 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 ACLASTA® ve plasebo tedavi grupları için birbirine yakın bulunmuştur. ACLASTA® 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 ACLASTA® 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 ACLASTA ile tedavi edilen hastaların % 21'inde kıyasla geniş kapsamlı bir klinik çalışmada ise ACLASTA 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 vitamin D ve kalsiyum takviyesi almıştır (bkz. Bölüm 4.2). Yeni bir kalça kırığını takip eden klinik kırıkların önlenmesi çalışmasında, Vitamin D seviyesi düzenli olarak ölçülmedi ancak Aclasta uygulaması öncesi hastaların çoğu Vitamin D almıştı.

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 sahiptir 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 dokümente

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 ACLASTA® ile tedavi edilen bir hastada ve plasebo ile tedavi edilen bir hastada çene osteonekrozu bildirilmiştir. Her iki olgu da iyileşmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ACLASTA® 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 bifosfanatların 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 pirofasfat sentezinin aktif bölümüne olan yüksek bağlanma afinitesine dayandırılabilir.

ACLASTA® tedavisi sonrasında kemik döngüsü (turnover) hızı, yüksek post-menopozal düzeylerden hızla azalarak kemik yıkım belirteçleri 7. günde ve kemik yapım belirteçleri 12. haftada en düşük noktaya 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 etkinliği (PFT):

ACLASTA'nın etkinliği ve güvenliliği, femur boynu BMD-T skoru -1.5 ya da daha düşük olan ve en az iki hafif veya bir orta düzeyde vertebra kırığı bulunan veya femur boynu BMD-T skoru -2.5 ya da daha düşük olup ancak vertebra kırığı ile ilgili herhangi bir bulgu taşımayan 65-89 yaş arası 7736 kadında yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çok uluslu bir çalışmada gösterilmiştir. Hastaların % 85'i ilk kez bifosfonat almış idi. Vertebra kırığı insidansı için değerlendirilen kadınlar, eşlik eden bir osteoporoz tedavisi almamışlardır ancak kalça ve tüm kırıklar için değerlendirilen kadınlarda bu tedaviye izin verilmiştir. Eşlik eden osteoporoz tedavisi şunlardan oluşmaktadır: kalsitonin, raloksifen, tamoksifen, hormon replasman tedavisi, tibolon; ancak diğer bifosfonatlar hariç. Tüm kadınlar her gün 1000-1500 mg elementer kalsiyum ve 400-1200 IU D vitamini takviyesi almıştır.

Morfometrik vertebra kırıkları üzerindeki etki:

ACLASTA[®], üç yıl içinde bir yıllık zaman noktası gibi erken bir dönemden itibaren bir ya da daha fazla yeni vertebra kırığı oluşma insidansını anlamlı derecede azaltmıştır (bkz. Tablo 2).

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

Sonuç	ACLASTA (%)	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

Özellikle 75 yaş ve üzeri hastalarda, ACLASTA ile vertebra kırıklarında plasebo alanlara göre % 60 azalma görülmüştür (p<0.0001).

Kalça kırığı üzerindeki etki:

ACLASTA[®], 3 yıl içinde kalça kırığı riskinde % 41 azalma sağlamıştır (% 95 GA, % 17 ila % 58). Kalça kırığı olayındaki oran, ACLASTA[®] ile tedavi edilen hastalarda % 1.44 iken placebo ile tedavi edilenlerde % 2.49 olmuştur. Risk azalması daha önce hiç bisfosfonat almamış olan hastalarda %51, eş zamanlı osteoporoz tedavisi almasına izin verilen hastalarda ise %42 olmuştur.

Tüm kırıklar üzerindeki etki:

Tüm kırıklar, radyografik ve/veya klinik kanıt temelinde doğrulanmıştır. Bulguların bir özeti **Tablo 3**'de yer almaktadır.

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

Sonuç	ACLASTA (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 (BMD) üzerindeki etki:

ACLASTA[®], lomber omur, kalça ve distal radius BMD değerini, tüm zaman noktalarında (6,12,24 ve 36 ay) plasebo tedavisine göre anlamlı derecede artırmıştır. ACLASTA[®] ile tedavi sonucunda plaseboya göre 3 yıl sonunda BMD, 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 ACLASTA[®] (N=82) ya da placebo (N=70) ile tedavi edilen 152 post-menopozal hastanın iliak krestinden kemik biyopsisi alınmıştır. Histomorfometrik analiz, kemik döngüsünde (turnover) % 63'lük bir azalma olduğunu göstermiştir. ACLASTA ile tedavi edilen hastalarda osteomalazi, ilik fibrozisi ya da keçemsi kemik şekli saptanmamıştır. ACLASTA hastalarından elde edilen 82 biyopsiden biri hariç hepsinde tetrasiklin varlığı saptanabilir idi. Mikrobilgisayarlı tomografi (µCT) analizi, ACLASTA ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubuna kıyasla trabeküler kemik hacminde artış olduğunu ve trabeküler kemik yapısının korunduğunu göstermiştir.

Kemik döngüsü (turnover) belirteçleri:

Kemiğe özgü alkale fosfataz (BSAP), tip I kolajen serum N-terminal propeptidi (PINP) ve serum beta-C-telopeptid (b-CTX) gibi belirteçler, 517'den 1246'ya değişen sayılarda hasta içeren alt gruplarda çalışma boyunca periyodik aralıklarda değerlendirilmiştir. 5 mg yıllık ACLASTA[®] dozu ile tedavi, 12 ayda BSAP'ı başlangıç noktasına göre % 30 azalttı ve bu azalma 36. ayda % 28 olarak gerçekleşmiştir. PINP 12.ayda başlangıç değerlerine göre %61 gibi anlamlı bir oranda azalmış ve 36. ayda % 52'de kalmıştır. Serum beta-C-telopeptid'de (b-CTX), 12.ayda başlangıç noktasına göre % 61'lik bir anlamlı azalma oldu ve bu azalma 36. ayda başlangıç noktasının altında % 55'de kaldı. Tüm bu zaman periyodu boyunca kemik döngüsü (turnover) belirteçleri, her bir yıl sonunda menopoz öncesi düzey aralığı içerisinde kalmış olup, yinelenen dozlar, kemik döngüsü (turnover) belirteçlerinde daha ileri düzeyde bir azalma sağlamamıştır.

Boy üzerindeki etki:

3 yıllık osteoporoz çalışmasında ayakta boy ölçümü yıllık olarak bir stadiyometre (boy ölçer) ile yapılmıştır. ACLASTA[®] 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:

ACLASTA[®], sırt ağrısı yüzünden sınırlı aktivitede bulunan ortalama gün sayısını ve yatak istirahati gün sayısını plaseboya nazaran sırasıyla 17.9 gün ve 11.3 gün ve kırıklar nedeniyle sınırlı aktivitede bulunan ortalama gün sayısını ve yatak istirahati gün sayısını plaseboya nazaran sırasıyla 2.9 gün ve 0.5 gün olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır (tümünde p <0.01).

Paget kemik hastalığı tedavisinde klinik etkinlik:

ACLASTA[®] radyolojik kanıtlarla esasen hafif-orta dereceli Paget kemik hastalığı doğrulanmış olan (ortalama kemik alkale fosfataz düzeyi, çalışmaya giriş zamanında yaşa özgü normal referans değer aralığı üst sınırının 2.6 - 3.0 katı düzeyinde olan) tanıları radyolojik kanıtlarla doğrulanmış olan 30 yaş üzeri erkek ve kadın 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 etkinliği karşılaştırılmıştır.

6 ay sonra ACLASTA® ile yanıt ve serum alkelen fosfat (SAP) normalleşmesi oranları sırasıyla % 96 (169/176) ve % 89 (156/176) ve risedronat ile % 74 (127/171) ve % 58 (99/171) olmuştur (tümünde p<0.001).

Toplanan sonuçlarda, ACLASTA® ve risedronat ile çalışma başlangıcına göre 6 ay sonunda ağrı şiddeti ve ağrının engelleyiciliği skorlarında benzer bir azalma gözlenmiştir.

Temel çalışmada 6 ay sonunda tedaviye yanıt veren olarak sınıflandırılan hastalar uzatılmış bir takip döneminde girmeye hak kazanmışlardır. Uzatılmış gözlem çalışmasına katılan 143 ACLASTA® ile tedavi edilen ve 107 risedronat ile tedavi edilen hastalardan ACLASTA® ile tedavi edilen 141 hasta ve risedronat ile tedavi edilen 71 hasta 18 aylık ortalama takip süresi boyunca terapötik yanıtı idame ettirmiştir. ACLASTA ile tedavi edilen hastalarda relaps risk azalması risedronat ile tedavi edilenlere oranla %96 olarak gerçekleşmiştir.

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 yeniden biçimlenme ve mineralizasyon işleminde bozukluk dair herhangi bir bulgu gözlenmemiştir. Bu bulgular kemik döngüsü (turnover) normalleştiğini gösteren biyokimyasal belirteç bulguları ile uyumludur.

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

Vertebra, vertebra dışı ve kalça kırıkları dahil olmak üzere kırıkların insidansı, yakın zamanda (90 gün içinde) travmaya bağlı kalça kırığı meydana gelmiş olan 50-95 yaş grubundaki (ortalama yaş: 74.5) 2127 erkek ve kadında değerlendirilmiştir. Bu hastalar çalışma ilacı tedavisi altında ortalama 2 yıl takip edilmiştir. Hastaların yaklaşık %42'sinin femur boynu BMD T-skoru -2.5'in altında, hastaların yaklaşık %45'inin femur boynu BMD T-skoru -2.5'in üzerinde bulunmuştur. ACLASTA, çalışma popülasyonunda en az 211 hastada doğrulanmış kırıklar meydana gelinceye kadar yılda bir kez uygulanmıştır. D vitamini düzeyleri rutin olarak ölçülmemiş, ancak hastaların büyük bölümüne infüzyondan 2 hafta önce D vitamini yükleme dozu (oral yolla ya da intramüsküler yolla 50,000 ila 125,000 IU) verilmiştir. Tüm katılımcılar günde 1,000 ila 1,500 mg elementel kalsiyum artı 800 ila 1,200 IU D vitamini takviyesi almıştır. Hastaların yüzde doksanbeşine 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 etkililik değişkeni, çalışma süresi boyunca kırıkların insidansı olmuştur.

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	ACLASTA (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 ACLASTA 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 ACLASTA (34 [%3.2]) ile plasebo (29 [%2.7]) arasında karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur.

Kemik mineral yoğunluğu (BMD) üzerindeki etki

HORIZON-RFT çalışmasında, tüm ACLASTA tedavisi total kalça ve femur boynunda BMD'yi tüm zaman noktalarında plaseboya göre anlamlı düzeyde artırmıştır. 24 ay sonunda ACLASTA tedavisi, total kalçada %5.4'lük, femur boynunda ise %4.3'lük artış sağlamıştır.

Erkeklerde klinik etkililik

HORIZON-RFT çalışmasında, 508 erkek bir çalışmada randomize edilmiş ve 185 hastada 24. ayda BMD değerlendirmesi yapılmıştır. 24. ayda ACLASTA ile tedavi edilen hastalarda total kalça BMD'sinde, HORIZON-PFT çalışmasındaki postmenopozal kadınlarda gözlenene benzer anlamlı düzeyde bir artış (%3.6) gözlenmiştir. Bu çalışmanın gücü erkeklerde kırıklarda azalmayı gösterecek şekilde tasarlanmamıştır; kırık insidansı ACLASTA ile tedavi edilen erkeklerde %7.5, plasebo ile tedavi edilenlerde ise %8.7 olarak bulunmuştur.

Erkeklerde yapılan başka bir çalışmada, (çalışma CZOL446M2308), yıllık ACLASTA infüzyonunun 24. ayda lomber omur BMD'sinde başlangıca göre saptanan yüzde değişim açısından haftada bir uygulanan alendronata göre eşit etkili olduğu belirlenmiştir.

Glukokortikoid kaynaklı osteoporozun tedavisi ve önlenmesi:

Aclasta'nın 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, çok merkezli, çift kör, aktif kontrollü, sınıflanmış bir çalışmada araştırılmıştır. Önleme alt popülasyonundaki hastalar randomizasyondan önceki ≤ 3 ay glukokortikoidlerle tedavi

edilmiştir ve tedavi alt popülasyonu randomizasyondan önceki ≥ 3 ay glukokortikoidlerle tedavi edilmiştir. Çalışmanın süresi bir yıl olmuştur. Hastalar yılda bir kez 100 mL içerisinde 5 mg, 15 dakikalık infüzyon şeklinde tek bir kez verilen Aclasta veya bir yıl boyunca günlük olarak 5 mg oral risedronat gruplarına randomize edilmiştir. Tüm katılımcılara her gün 1000 mg element kalsiyum artı 400 ila 1000 IU D vitamini desteği verilmiştir. Çalışmada Aclasta'nın tek bir infüzyonunun bu iki alt popülasyonda en az risedronat kadar üstün olduğunu gösterilmesi amaçlanmıştır. ACLASTA'nın Risedronat ile lomber omur KMY'ndeki değişiklik yüzdesi bakımından 12. ayda tedavi ve önleme alt popülasyonlarında başlangıca göre benzerlik göstermesi ile etkililik kanıtlanmıştır. Hastaların çoğunluğu çalışmada bir yıl boyunca glukokortikoid almaya devam etmişti.

Kemik Mineral Yoğunluğuna (BMD) Etkisi: BMD'deki artışlar 12 ay sonunda Aclasta ile tedavi edilen grupta lomber omur, femur boynu, total kalça, trokanter ve distal radius gibi tüm alanlarda risedronat'a kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla olmuştur (tümünde $p < 0.03$). Randomizasyon öncesi 3 aydan daha fazla süreli glukokortikoid alan altgrup hastalarda, lomber omurga Kemik Mineral Yoğunluğu, ACLASTA ile %4.06 artarken risedronat ile %2.71 artmıştır (ortalama fark %1.36; $p < 0.001$). Çalışma, risedronat ile karşılaştırmada kırıklardaki azalmayı gösterecek nitelikte değildi. Kırık oranı risedronat ile tedavi edilen hastalarda 7, ACLASTA ile tedavi edilen hastalarda 8 idi ($p = 0.8055$).

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 maddenin doğrudan etkili ve/veya geri dönüşümsüz metabolizmaya bağlı P450 enzimi inhibitörü olarak 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 fazların (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 % 30-40 düzeyindeki küçük 24 saat içindeki eğri altındaki alan (EAA) artışlarının gözlenmiş olması ve çoklu dozlarda böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak ilaç birikmesi 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. Ağır böbrek bozukluğu (kreatinin klerens <30 ml/dakika) ile ilgili veriler çok sınırlı olduğu için, bu popülasyonla ilgili doz önerisi yapılması olası değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalara 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).

Zoledronik asite spesifik olarak ilaç-ilacı 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 enyüksek 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 aside 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 uygulamaya da 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) dozlara 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 primer spongiosa artışından oluşmuştur 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 4950.0 mg
- Sodyum sitrat 30.0 mg
- Enjeksiyonluk su y.m.

6.2. Geçimsizlikler

ACLASTA® infüzyon çözeltisi, kalsiyum içeren çözeltiler ile temas etmemelidir. Aclasta diğer tıbbi ürünlerle karıştırmamalı ya da intravenöz yolla birlikte verilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

İnfüzyonluk özelti ilk kez açıldıktan sonra özelti, 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 niteliđi ve içeriđi

ACLASTA® 5 mg/100 mL infüzyon çözeltisi içeren flakon, floro-polimer kaplı bromobutil kauçuk tıpa ve üstten açılmayı sağlayan bir komponenti bulunan alüminyum/polipropilen kapaktan oluşan 100 mililitrelik saydam plastik flakonlarda ambalajlanmaktadır.

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

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul
Tel no: 0216 482 47 77
Faks no:0216 482 42 06

8. RUHSAT NUMARASI

126/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: