

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, 4mg 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, berrak, partikül içermeyen çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OSTEZOLEN, standart antineoplastik tedaviyle birlikte solid tümörlere bağlı gelişen kemik metastazlarının ve multipl miyelomun osteolitik lezyonlarının tedavisinde ve maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde, endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Standart antineoplastik tedaviyle birlikte solid tümörlere bağlı gelişen kemik metastazlarının ve multipl miyelomun osteolitik lezyonlarının tedavisi

Kemik metastazlarının ve multipl miyelomun osteolitik lezyonlarının tedavisinde önerilen doz, 4 mg zoledronik asittir. Konsantre çözelti, 100 ml %0.9 sodyum klorür veya %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmeli ve 15 dakikadan kısa süreli olmamak şartıyla intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Tedavi her 3 - 4 haftada bir tekrarlanmalıdır.

Hastalara tedavi süresince günlük 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini takviyesi, oral yoldan verilmelidir.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi

Hiperkalsemi (albumin – düzeltilmiş serum kalsiyumu ≥ 12.0 mg/dL veya 3.0 mmol/L) durumunda önerilen doz, 4 mg zoledronik asittir. Konsantre çözelti, 100ml %0.9 sodyum klorür veya %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmeli, 15 dakikadan kısa süreli olmamak şartıyla, tek bir seferde, intravenöz infüzyon yoluyla verilmelidir. OSTEZOLEN uygulanımından önce ve sonra hastaların iyi hidrate edilmesi sağlanmalıdır.

Başlangıçta tam yanıt veren (serum kalsiyumun normalizasyonu ≤ 2.7 mmol/L) ve nükseden veya başlangıç tedavisine direnç gösteren hastalar 8 mg zoledronik asit ile en az 15 dakikalık tek bir intravenöz infüzyon şeklinde tekrar tedavi edilebilirler. Ancak, ilk doza tam yanıt alabilmek için süre tanınması açısından tedavinin tekrarlanmasından önce en az bir hafta geçmesi beklenmelidir. Klinik çalışmalarda 69 hasta, OSTEZOLEN 8mg ile bu şekilde tekrar tedavi görmüştür.

Nükse kadar medyan süresi 4 mg OSTEZOLEN dozunda 30 gün, 8 mg dozunda 40 gündür.

Uygulama şekli

OSTEZOLEN intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Uygulamadan önce, bir flakondaki 5.0 ml konsantre çözelti 100 ml kalsiyum içermeyen infüzyon çözeltisi (%0.9 sodyum klorür veya %5 glukoz çözeltisi) ile seyreltilir. Buzdolabında muhafaza edildiği takdirde, uygulamadan önce çözeltinin oda sıcaklığına erişmesi için bir süre bekletilmelidir.

Eğer 8 mg'lık bir doz gerekli ise (tedavinin tekrarı) iki adet OSTEZOLEN 8 mg flakondaki 10 ml konsantre çözelti 100 ml %0.9 sodyum klorür veya %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği gösteren hastalarda (serum kreatinin < 200 μ mol/L ya da < 4.5 mg/dL, veya Cockcroft-Gault formülüyle hesaplanan kreatinin klerensinin >30 mL/dak. olması) doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır böbrek yetmezliği (kemik metastazlı hastalar için serum kreatinin > 265 μ mol/ L ya da >3.0 mg/dl) olan hastalarda sınırlı sayıda klinik deneyim mevcuttur.

Diğer bisfosfonatlarla olduğu gibi, böbrek fonksiyonunun izlenmesi, her OSTEZOLEN dozundan önce serum kreatininin ölçülmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonu bozulmuşsa, tüm hastalarda doz kesilmelidir.

Klinik çalışmalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu aşağıdaki gibi belirlenir:

Kreatinin başlangıç değeri normal olan hastalarda, 0.5mg/dl artış

Kreatinin başlangıç değeri normal olmayan hastalarda 1.0 mg/dl artış

Klinik çalışmalarda, kreatinin seviyesi başlangıç değerinin %10 limiti dahiline döndüğü durumlarda OSTEZOLEN tekrar kullanılmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde OSTEZOLEN kullanımıyla ilgili sınırlı klinik bilgi mevcuttur ve bu bilgi bu hastalar için doz seçimi ve güvenli kullanımı için yeterli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

OSTEZOLEN'in çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği üzerine yeterli veri bulunmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstü, multipl miyelom ve solid tümörlerin kemik metastazları olan hastalarda yapılan kontrollü çalışmalar, etkinlik ve güvenilirliğin yaşlı ve genç hastalarda benzer olduğunu ortaya koymuştur. Yaşlı hastalarda renal fonksiyonlarda yavaşlama olduğu için, yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

OSTEZOLEN zoledronik asit, diğer bifosfonatlar ya da çözelti bileşiminde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı duyarlılığı olan kişilerde, kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar OSTEZOLEN uygulamasından önce yeterince hidrate olmaları açısından değerlendirilmelidirler.

OSTEZOLEN tedavisine başladıktan sonra, 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.

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

Bifosfonatların böbrek fonksiyonu bozukluğu raporlarıyla ilişkisi vardır. Böbrek fonksiyonunda kötüleşme potansiyelini artırabilecek faktörler, önceden mevcut böbrek bozukluğu ve 8 mg dozunda kronik olarak OSTEZOLEN uygulaması ya da halen önerilmekte olan daha kısa infüzyonun kullanılmasını içermektedir.

Daha seyrek olsa da, önerilen dozlarda kronik OSTEZOLEN uygulaması yapılan bazı hastalarda serum kreatininde artış ortaya çıkabilir.

Diğer bisfosfonatlarda olduğu gibi, böbrek fonksiyonunun izlenmesi, her bir OSTEZOLEN dozundan önce serum kreatininin ölçülmesi tavsiye edilir. Böbrek fonksiyonu bozulmuşsa, kemik metastazlı tüm hastalarda doz kesilmelidir. Klinik çalışmalarda, kreatinin seviyesi başlangıç değerinin %10 limiti dahiline döndüğü durumlarda OSTEZOLEN tekrar kullanılmıştır.

OSTEZOLEN'in de dahil olduğu bisfosfonatların böbrek fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkileri açısından bakıldığında, başlangıçta ciddi böbrek bozukluğu (serum kreatinini >400µmol/l ya da 4.5mg/dL) bulunan hastalarla ilgili yoğun klinik güvenilirlik verilerinin olmaması ve başlangıçta ciddi böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi <30mL/dak) olan hastalarla ilgili sınırlı farmakokinetik verilerin bulunması nedeniyle bu hasta grubunda OSTEZOLEN önerilmemektedir.

Ağır karaciğer yetersizliği olan hastalardaki klinik veriler sınırlı olduğundan bu hasta grubu için spesifik öneriler vermek mümkün değildir.

Kalp yetmezliği riski olan hastalarda aşırı hidrasyondan sakınılmalıdır.

Bifosfonat içeren tedavi kürü alan kanserli hastalarda çene kemiğinde osteonekroz bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu kemoterapi ve kortikosteroid de alan hastalardır. Bildirilen vakaların önemli kısmı diş çekimi gibi dental işlemlerle ilişkilendirilmiştir. Birçok hastada osteomyelitin de dahil olduğu lokal enfeksiyon semptomları görülmüştür.

Risk faktörlerini bir arada taşıyan hastalarda (kanser, kemoterapi, kortikosteroidler, kötü ağız hijyeni gibi), uygun koruyucu diş hekimliği ile diş muayenesi, bifosfonat tedavisinden önce dikkate alınmalıdır.

Bu hastalar tedavi süresince eğer mümkün ise invaziv dental uygulamalardan uzak durmalıdırlar. Bifosfonat tedavisi esnasında, çene kemiğinde osteonekroz gelişen hastalarda, diş ameliyatları durumu kötüleştirebilir. Dental uygulamalara gereksinim duyan hastalarda, bifosfonat tedavisinin kesilmesi çene kemiğinin osteonekroz riskini azaltsa da, bu konuda hiçbir veri bulunmamaktadır. Tedavi eden doktorun klinik görüşü, yarar-risk değerlendirmesine dayanarak her hastanın tedavi planını yönlendirmelidir.

OSTEZOLEN; flakon başına 24 mg sodyum sitrat ihtiva eder. İçeriğinde yer alan sodyum miktarı 1mmol'dan (23 mg) azdır. Bu nedenle düşük sodyum veya kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda da kullanılabilir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalarda, yaygın olarak kullanılan anti- kanser ilaçlar, diüretikler, antibiyotikler ve analjezikler ile birlikte OSTEZOLEN uygulanmış ve belirgin herhangi bir etkileşmeye rastlanmamıştır.

Zoledronik asit plazma proteinlerine in vitro belirgin bağlanma göstermez ve insan P450 enzimlerini inhibe etmez ancak resmi boyutta klinik etkileşme çalışmaları yapılmamıştır. OSTEZOLEN gibi bisfosfonatlar aminoglikozidler ile birlikte uygulandıklarında her iki ilacın da aditif etkisinin olabileceği ve bunun sonucunda gerekenden daha uzun süre daha düşük serum kalsiyum düzeyi oluşabileceği göz önüne alınarak dikkatli olunması önerilir. OSTEZOLEN diğer nefrotoksik ilaçlarla kullanıldığında dikkat edilmelidir. Tedavi sırasında hipomagnezemi gelişme ihtimaline karşı da dikkatli olunmalıdır.

Multipl miyelom hastalarında, OSTEZOLEN gibi intravenöz bisfosfonatlar talidomid ile birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyon bozukluğu riski artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyon için özel bir etkileşim bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

OSTEZOLEN'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. OSTEZOLEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

OSTEZOLEN gebelik döneminde kullanılmamalıdır. OSTEZOLEN hamilelere uygulandığında fetüse zarar verebilir. Eğer bu ilaç hamilelik sırasında kullanılırsa, hasta fetüse olan potansiyel zararları konusunda uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Zoledronik asidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. OSTEZOLEN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dişi farelere subkutan olarak çiftleşmeden 15 gün öncesinden, gebelik sonuna kadar olan süre boyunca 0.01mg/kg ,0.03 mg/kg ve 0.1 mg/kg/gün zoledronik asit verilmiştir. Yüksek doz grubunda

görülen etkiler ovulasyonun inhibisyonu ve hamile fare sayısında azalmadır. Orta ve yüksek doz grubunda görülen etkiler ise pre implantasyon kayıplarında artış, implantasyon sayısında ve canlı fetus sayısında azalmadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Makine ve araç kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

OSTEZOLEN için advers reaksiyonların sıklığı temel olarak kronik tedaviden elde edilen verilere dayanmaktadır. OSTEZOLEN ile advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir ve diğer bisfosfonatlar ile bildirilenlere benzerdir. OSTEZOLEN ya da pamidronat 90 mg alan hastaların yaklaşık üçte birinde bu reaksiyonların oluşması beklenebilir. İntravenöz uygulamada en sık grip benzeri bir sendrom ortaya çıkmış, hastaların yaklaşık %9'unda kemik ağrısı, ateş, yorgunluk ve rigor ile seyreden bir durum saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %3'ünde nadir artralji ve miyalji vakaları bildirilmiştir.

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

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

OSTEZOLEN ile tedavi edilen hastaların %1.5'inde anoreksi bildirilmiştir.

Az sayıda döküntü ya da kaşıntı vakası gözlenmiştir. Diğer bisfosfonatlarda olduğu gibi, yaklaşık %1'inde konjonktivit vakaları bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla ilgili bazı raporlar vardır (%1.2), bununla birlikte, bu hasta popülasyonundaki diğer risk faktörleri de bu duruma yol açmış olabilirler.

Plasebo kontrollü çalışmaların toplu olarak değerlendirildiği verilere göre, OSTEZOLEN alan hastaların %4.3'ünde buna karşılık plasebo alanların %3.2'sinde şiddetli anemi (Hb<8.0 g/dl) bildirilmiştir.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi durumunda, hafifçe daha yüksek olan ve ciddi hastalıkları bulanan bu popülasyondaki diğer yanıtıcı faktörler ile açıklanabilen böbrek fonksiyonu bozukluğu (%3.1) ve hipokalsemi (%6) dışında, 8mg'lık tedavi tekrarı dozuyla ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, 4 mg'lık kronik uygulamaya benzerdir.

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: anemi

Yaygın olmayan: trombositopeni, lökopeni

Seyrek: pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : aşırı duyarlılık reaksiyonu

Seyrek : anjiyonörotik ödem

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan:anksiyete, uyku bozukluğu

Seyrek: konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: başağrısı

Yaygın olmayan: baş dönmesi; parestezi, tat bozuklukları, hipoestezi, hiperestezi, tremor

Göz hastalıkları:

Yaygın: konjonktivit

Yaygın olmayan:bulanık görme

Çok seyrek: Uveit, episklerit

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek :bradikardi

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan : dispne, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar:

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

Yaygın olmayan: kas krampları

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın: böbrek bozukluğu

Yaygın olmayan :akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri

Genel Bozukluklar ve uygulama yeri koşulları:

Yaygın : ateş, grip –benzeri sendrom (yorgunluk, rigor, huzursuzluk ve ateş basması dahil)

Yaygın olmayan: asteni, periferik ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, iritasyon, şişme, sertleşme dahil), göğüs ağrısı, kilo artışı

Laboratuvar anormallikleri:

Çok yaygın : hipofosfatemi

Yaygın : kan kreatinini ve kan üresinde artış ve hipokalsemi

Yaygın olmayan : hipomagnezemi

Çok seyrek : hiperkalemi, hipokalemi, hipernatremi

OSTEZOLEN ile gözlemlenmemiş olsa da, diğer bisfosfonatlar, asetilsalisilik aside duyarlı astım hastalarında bronkokonstriksiyon ile ilişkilendirilmişlerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut entoksikasyon klinik deneyimi oldukça sınırlıdır. Önerilenden daha yüksek doz uygulanmış olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Yüksek doz; böbrek fonksiyon bozukluğu, hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemiye sebep olabilir. Klinik olarak belirgin hipokalsemi olması durumunda, bir kalsiyum glukonat infüzyonu ile geri dönüş sağlanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Bifosfonat

ATC Kodu: M05BA08

Zoledronik Asit, bisfosfonatların başlıca kemik üzerine etkili, yeni ve oldukça güçlü bir sınıfın üyesidir. Bugüne kadar bilinen en güçlü osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörlerinden biridir.

Bisfosfonatların kemiğe selektif etkisi mineralize kemiğe yüksek afinitelelerine 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 etkilemeksizin inhibe etmektedir.

Kemik rezorpsiyonunun çok güçlü bir inhibitörü olmasının yanı sıra, zoledronik asit, metastatik kemik hastalığının tedavisinde genel etkinliğini oluşturan çeşitli antitümör özelliklerine de sahiptir. Preklinik çalışmalarda şu özellikler ortaya konmuştur.

In vivo: osteoklastik kemik rezorpsiyonunun kemik iliğindeki mikroortamın tümör büyümesine daha az uygun hale getirecek şekilde inhibisyonu, anti –anjyotik aktivite ve ağrıya karşı aktivite.

In vitro: osteoblast proliferasyonunun inhibisyonu, tümör hücreleri üzerinde sitostatik ve pro-apoptotik aktivite, diğer anti kanser ilaçlarıyla sinerjistik sitostatik etki, anti – adezyon /invazyon aktivitesi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Uygulama yeri açısından (intravenöz) ilaç direkt kana karışır.

Dağılım:

Kemik metastazı olan 64 hastada, 2, 4, 8 ve 16 mg zoledronik asidin tek ve çoğul dozda 5 ve 15 dakikalık infüzyonları, aşağıdaki, doza bağımlı olmadığı saptanan farmakokinetik verilerin ortaya konmasını sağlamıştır.

Zoledronik asit infüzyonuna başladıktan sonra, ilacın plazma konsantrasyonları hızla artmış,

İnfüzyon 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 periyot olmuştur.

Biyotransformasyon:

Zoledronik Asit biyotransformasyon geçirmez.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulanan zoledronik asit trifazik olarak elimine edilir: $t_{1/2\alpha}$ 0.24 ve $t_{1/2\beta}$ 1.87 saatlik yarı ömürler, ile sistemik dolaşımdan hızlı bifazik kaybolma ve bunu izleyen $t_{1/2\gamma}$ 146 saatlik terminal eliminasyon yarı ömrü ile uzun eliminasyon evresi. Her 28 günde bir verilen ilacın tekrarlanan dozlarından sonra ilaç birikimi olmamıştır. Zoledronik asit metabolize olmaz ve değişmeden böbrekten atılır. İlk 24 saatte, uygulanan dozun $\%39 \pm 16$ 'sı idrarda bulunur, kalanı ise başlıca kemik dokuya bağlanır. Kemik dokusundan çok yavaş bir şekilde sistemik dolaşıma geri serbestlenir ve böbrekten atılır.

Toplam vücut klerensi 5.04 ± 2.5 L/saattir, dozdan bağımsızdır, cinsiyet, yaş, ırk ve vücut ağırlığından etkilenmez. 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.

Zoledronik asit kanın hücresel bileşenlerine bir afinite göstermez ve plazma proteinlerine bağlanma düşüktür (yaklaşık $\%56$) ve zoledronik asit konsantrasyonundan bağımsızdır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Zoledronik asidin renal klerensi, kreatinin klerensiyle anlamlı biçimde pozitif bir ilişki göstermiştir. Renal klerens kreatinin klerensinin $\%75 \pm 33$ 'ünü yansıtmış ve çalışmadaki 64 kanser hastasında ortalama 84 ± 29 ml/dak (sınırlar 22 ila 143 ml/dak) olmuştur. Popülasyon analizi, kreatinin klerensi 20ml/dak (ağır böbrek bozukluğu) ya da 50ml/dak (orta düzeyde böbrek bozukluğu) olan bir hasta için bu uyan tahmini zoledronik asit klerensi 84ml/dak 'lık bir kreatinin klerensi gösteren hastanın sırasıyla $\%37$ ya da $\%72$ 'si olmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarla (kreatinin klerensi <30 ml/dak) ilgili olarak oldukça sınırlı farmakokinetik veriler vardır.

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin zoledronik asidin farmakokinetiği üzerine etkilerini değerlendiren klinik çalışma yapılmamıştır. Zoledronik asit insan P450 enzimlerini in vivo inhibe etmez, biyotransformasyon göstermez ve hayvan çalışmalarında uygulanan dozun $\%3$ 'ünden azı feçeste bulunur ki bu zoledronik asit farmakokinetiğinde karaciğer fonksiyonunun geçerli bir rolü olmadığını gösterir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenisite

Standart karsinogenisite biyoassay çalışmaları farelerde ve sıçanlarda yapılmıştır. Farelere 0.1, 0.5 veya 2.0 mg/kg/gün oral yoldan zoledronik asit verilmiştir. Tüm tedavi gruplarında Harderian bezi adenomları insidansında artış olmuştur. Sıçanlara oral yoldan 0.1,0.5 veya 2.0 mg/kg/gün zoledronik asit verilmiştir. Tümör insidansında artış gözlenmemiştir.

Mutajenite

Ames bakteriyel mutajenite testinde, Çin Hamster'ı over hücre testinde, Çin hamster'ı gen mutasyon testinde zoledronik asit genotoksik değildi. Ayrıca in vivo sıçan mikronukleus testinde genotoksik değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sodyum sitrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Polivinilklorür, polietilen ve polipropilenden (önceden %0.9 a/h (ağırlık/hacim) sodyum klorür çözeltisi veya %5 glukoz çözeltisi ile doldurulmuş) yapılan tipte infüzyon torbaları ve infüzyon setleri ile ve cam şişeler ile yapılan çalışmalarda OSTEZOLEN ile 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 Ringer çözeltisi gibi kalsiyum içeren çözeltilerle karşılaştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonu 25 °C'nin altında oda sıcaklığına saklayınız.

100ml fizyolojik serum 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 bakımını üstlenen kişinin sorumluluğundadır. Seyreltilmesi, 2 ila 8°C de buzdolabında muhafaza edilmesi ve uygulamanın bitimine kadar geçen toplam sürenin 24 saati aşmaması gerekir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dr. F. Frik İlaç San. ve Tic.A.Ş.

Aydınevler Mah. Sanayi Cad. 42, 34854 Küçükalyalı-İstanbul

Tel: 0.216. 388 32 75

Faks: 0.216. 417 10 06

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

219 / 61

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 23.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ