

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

BONZOLEN 4 mg / 5 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon
Steril

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

Her 1 ml konsantre çözelti 800 mcg zoledronik aside e de er 853 mcg zoledronik asit monohidrat içerir. Her bir 5 ml'lik konsantre çözelti flakonu 4 mg zoledronik aside e de er 4,264 mg zoledronik asit monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum sitrat anhidröz 24 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

nfüzyon için konsantre çözelti.

6 ml'lik flakon içinde renksiz, berrak çözeltidir.

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Radyolojik yöntemlerle litik lezyon gösterilmi olan multiple myelomalı hastalarda ve kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ili kili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkı ması, radyasyon tedavisi, kemi e yönelik cerrahi müdahale veya hiperkalsemi) önlenmesi ve maligniteye ba lı hiperkalsemi (albümine göre-düzeltilmi serum kalsiyumu olarak tanımlanır (cCa) >12,0 mg/dl [3,0 mmol/l]) tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji / uygulama sıklı ı ve süresi:

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ili kili olayların önlenmesi

Eri kinler ve ya lılar

Kemik tutulumu olan eri kin ve ya lı ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ili kili olayların önlenmesinde önerilen doz 3 ila 4 haftada bir 4 mg zoledronik asittir.

Aynı zamanda hastalara günde 500 mg oral kalsiyum ve 400 IU D vitamini takviyesi yapılmalıdır.

skeletle ili kili olayları önlemek üzere kemik metastazları olan hastaları tedavi etme kararında tedavi etkisinin 2 - 3 ayda ba ladı ı dikkate alınmalıdır.

Maligniteye ba lı hiperkalsemi tedavisi

Eri kinler ve ya lılar

Hiperkalsemide (albumine göre düzeltilmi serum kalsiyumu 12,0 mg/dl veya 3,0 mmol/l) eri kin ve ya lı hastalarda tek doz 4 mg zoledronik asit kullanılması önerilmektedir.

Uygulama ekli:

BONZOLEN hastalara sadece intravenöz bisfosfonatları uygulama konusunda deneyimli sa lık uzmanları tarafından uygulanmalıdır.

100 ml'de seyreltilmi BONZOLEN 4 mg konsantre infüzyon çözeltisi en az 15 dakika süresince tekli intravenöz infüzyon olarak verilmelidir.

BONZOLEN, kalsiyum ya da Ringer Laktat çözeltisi gibi iki de erlikli katyon içeren di er infüzyon solüsyonları ile karı tırılmamalıdır ve di er tüm ilaçlardan ayrı olarak tek bir kerede, tek bir intravenöz solüsyon ekinde uygulanmalıdır.

Hastaların BONZOLEN uygulamasından önce ve sonrasında yeteri kadar hidrate olması sa lanmalıdır.

Dü ük BONZOLEN dozlarının hazırlanma talimatı

30 ila 60 ml/dak KLkr olarak tanımlanan hafif ila orta derecede renal bozuklu u olan hastalarda, maligniteye ba lı hiperkalsemisi olanlar haricinde azaltılmı BONZOLEN dozajları önerilmektedir.

Azaltılmı dozlarda BONZOLEN konsantre çözelti hazırlamak üzere gereken hacimde sıvı konsantreyi, a a ıdaki gibi enjektöre çekin:

| | |
|--------|--------------------------|
| 4,4 ml | 3,5 miligramlık doz için |
| 4,1 ml | 3,3 miligramlık doz için |
| 3,8 ml | 3,0 miligramlık doz için |

Çekilen miktardaki sıvı konsantre, 100 ml, steril a/h %0,9 sodyum klorür solüsyonu veya a/h %5 glukoz solüsyonu kullanılarak daha da seyreltilmelidir. Doz, 15 dakikadan daha kısa sürmeyecek tek bir intravenöz infüzyon ekinde verilmelidir.

BONZOLEN konsantre çözeltisi kalsiyum ya da laktatlı Ringer çözeltisi gibi iki de erlikli katyon içeren di er infüzyon çözeltileri ile karı tırılmamalıdır ve tek bir intravenöz solüsyon ekinde ayrı bir intravenöz hattan uygulanmalıdır.

BONZOLEN uygulamasından önce ve sonra hastalarda iyi düzeyde hidrasyon sağlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi:

Maligniteye bağlı hiperkalsemisi (HCM) ve iddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda BONZOLEN tedavisi yalnızca, bu tedavinin riskleri ve faydaları değerlendirildikten sonra düşünülmelidir. Serum kreatinin düzeyi >400 mikromol/litre veya >4,5 mg/dl olan hastalar, klinik çalışmalara alınmamıştır. Serum kreatinin düzeyi < 400 µmol/l ya da < 4,5 mg/dl olan maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi gören hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilgili olayların önlenmesi: Multiple miyelomasi veya solid tümörlerin metastatik kemik lezyonları olan hastalarda BONZOLEN tedavisine başlanırken, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi (KL_{kl}) ölçülmelidir. Kreatinin klirensi, Cockfort-Gault formülü kullanılarak, serum kreatinin düzeylerinden hesaplanır. Tedaviye başlamadan önce, kreatinin klirensi <30 ml/dak olarak saptanan, ciddi böbrek bozukluğu olan hastalara BONZOLEN verilmesi önerilmemektedir. Serum kreatinin düzeyi >265 mikromol/l veya >3,0 mg/dl olan hastalar zoledronik asit ile yapılan klinik çalışmalara dahil edilmemiştir.

Kemik metastazları olan ve tedavinin başlatılmasından önce hafif-orta iddette böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi 30-60 ml/dakika) olan hastalarda, aşağıdaki BONZOLEN dozlarının kullanılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4):

| <u>Bağışıklıkta kreatinin klirensi (ml/dakika)</u> | <u>Önerilen BONZOLEN dozu</u> |
|--|-------------------------------|
| >60 | 4,0 mg |
| 50-60 | 3,5 mg* |
| 40-49 | 3,3 mg* |
| 30-39 | 3,0 mg* |

*Dozlar, hedef EAA (Eri altında kalan alan) değerinin 0,66 (mg-saat/l) (kreatinin klirensi 75 ml/dakika) olduğu öngörülerek hesaplanmıştır. Dozun böbrek bozukluğu olan hastalarda azaltılmasıyla elde edilecek EAA değerinin kreatinin klirensi 75 ml/dakika olan hastalardakiyle aynı olması beklenmektedir.

Tedavinin başlangıcını takiben, böbrek fonksiyonu izlenmeli ve her BONZOLEN dozundan önce serum kreatinin düzeyi ölçülmeli, eğer böbrek fonksiyonu kötüleşiyorsa, tedavi durdurulmalıdır. Klinik çalışmalarda böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi, aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- Serum kreatinin düzeyi normal olan hastalar için (<1,4 mg/dl), 0,5 mg/dl yükselme
- Serum kreatinin düzeyi anormal olan hastalar için (>1,4 mg/dl), 1,0 mg/dl yükselme

Klinik çalışmalarda, kreatinin seviyesi başlangıç değerinin %10 limiti dahiline döndüğü durumlarda BONZOLEN tekrar kullanılmıştır (bkz. Bölüm 4.4). BONZOLEN tedavisine, tedavinin kesintiye uğramasından önceki dozla devam edilmelidir.

Karaci er yetmezli i:

iddetli karaci er yetmezli i olan hastalardaki klinik veriler sınırlı oldu undan, bu hasta popülasyonu için spesifik önerilerde bulunmak mümkün de ildir.

Pediyatrik popülasyon:

BONZOLEN'in 1-17 ya arası pediatik hastalardaki güvenlilik ve etkilili i belirlenmemi tir.

Geriatrik popülasyon:

Ya lı hastalar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- BONZOLEN; zoledronik asite veya di er bisfosfonatlara ya da yardımcı maddelerden herhangi birine kar ı klinik olarak anlamlı a ır ı duyarlılı ı olan hastalarda.
- Gebelik ve emzirme durumlarında (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar BONZOLEN uygulamasından önce yeterince hidrate olmaları açısından de erlendirilmelidirler.

Kalp yetmezli i riski olan hastalarda a ır ı hidrasyondan sakınılmalıdır.

BONZOLEN tedavisine ba landıktan sonra, albümine göre düzeltilmi serum kalsiyum, fosfat ve magnezyum düzeyleri, serum kreatinin gibi standart hiperkalsemi ile ili kili metabolik parametreler dikkatle izlenmelidir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ya da hipomagnezemi olursa, kısa vadeli destek tedavisi gerekli olabilir. Tedavi edilmemi hiperkalsemili hastalarda genellikle hafif derecede de olsa böbrek bozuklu u mevcut bulundu undan, böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi dü ünülmelidir.

BONZOLEN'in etkin maddesi olan zoledronik asidi içeren osteoporoz ve kemi in paget hastalı mın tedavisinde de kullanılan ilaçlar mevcuttur. BONZOLEN ile tedavi görmekte olan bir hasta bu tür ilaçlarla veya di er bifosfonat türevlerini içeren ilaçlarla e zamanlı tedavi görmemelidir, çünkü bu ajanların kombine etkileri bilinmemektedir.

Zoledronik asit ile yapılan klinik çalı malarda gözlenmemi olsa da, bisfosfonat alan asetilsalisilik aside kar ı duyarlı astmatik hastalarda bronkokonstriksiyon yaptı ı bildirilmi tir.

Böbrek yetmezli i:

Maligniteye ba lı hiperkalsemisi bulunan ve böbrek fonksiyonunda bozulma gösteren hastalar, BONZOLEN ile tedaviye devam edilmesinin olası yararlarının, ortaya çıkabilecek riskleri a ıp a madı ı da göz önüne alınarak uygun bir eilde de erlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Kemik metastazları olan hastalarda iskeletle ili kili olayların önlenmesi amacıyla tedavi kararı verilirken, tedavinin etkisinin 2-3 ayda ba lanması dü ünülmelidir.

Bisfosfonatların böbrek fonksiyon bozuklu u raporlarıyla ili kisi vardır. Böbrek fonksiyonunda kötüle me potansiyelini arttırabilecek faktörler, dehidrasyon, önceden mevcut böbrek yetmezli i, ço ul BONZOLEN uygulamaları veya di er bisfosfonat uygulamaları, nefrotoksik ilaç kullanımı ya da halen önerilmekte olandan daha kısa süreli bir infüzyonun kullanılması gibi faktörlerdir. 4 miligramlık BONZOLEN dozunun 15 dakikadan daha kısa sürmeyen bir infüzyonla verilmesi risk azalması sa larsa da, böbrek fonksiyonu yine de kötüle ebilir. Ba langıç dozunda veya tek doz BONZOLEN kullanımından sonra hastalarda, böbrek fonksiyonunda kötüle me, böbrek yetmezli inde ilerleme ve diyaliz gereksinimi rapor edilmi tir. Serum kreatinin düzeyleri, iskeletle ili kili olayların önlenmesi amacıyla önerilen dozlarla kronik BONZOLEN tedavisi uygulanan hastalarda da, daha seyrek olsa da yükselebilir.

Hastalardaki serum kreatinin düzeyleri, her BONZOLEN dozundan önce de erlendirilmelidir. Hafif-orta iddette böbrek yetmezli iyle birlikte kemik metastazları olan hastalarda tedaviye ba landı nda, daha dü ük BONZOLEN dozlarının kullanılması önerilir. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları kötüye giden hastalarda BONZOLEN tedavisi kesilmelidir. Ancak, serum kreatinin düzeyleri ba langıç de erinden en fazla %10 yüksek olması durumunda tekrar ba lanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezli i olan hastalarda, bu popülasyondaki klinik güvenlilik ve farmakokinetik verilerin sınırlı olmasından ve zoledronik asit dahil, bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyon bozuklu u riski olmasından dolayı, BONZOLEN kullanımı önerilmez.

Klinik çalı malarda iddetli böbrek yetmezli i olan hastalar, tedavi ba langıcındaki serum kreatinin düzeyleri, maligniteye ba lı hiperkalsemi vakalarında 400 µmol/l veya 4,5 mg/dl; kanser ve kemik metastazı olan hastalarda 265 µmol/l veya 3,0 mg/dl olan hastalar olarak tanımlanmı tir. Farmakokinetik çalı malarda ise iddetli böbrek fonksiyon bozuklu u olan hastalar ba langıçtaki kreatinin kleirensi <30 ml/dakika olan hastalar olarak tanımlanmı tir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaci er yetmezli i:

iddetli karaci er yetmezli i olan hastalardaki klinik veriler sınırlı oldu undan, bu hasta popülasyonu için spesifik önerilerde bulunmak mümkün de ildir.

Osteonekroz:

Çene osteonekrozu (ONJ):

Klinik çalı malarda ve pazarlama sonrası ko ullarda BONZOLEN kullanan hastalarda yaygın olmayan sıklıkla çene osteonekrozu (ONJ) bildirilmi tir.

Acil tıbbi durumlar hariç olmak üzere, a ızda açık yumu ak doku lezyonları olan hastalarda tedaviye ba lamaktan ya da yeni bir tedavi kürü uygulamaktan kaçınılmalıdır. E zamanlı risk faktörleri olan hastalarda bisfosfonatlarla tedavi

öncesinde uygun önleyici di hekimli i tedbirlerini içeren bir di muayenesi ve bireye özgü fayda-risk de erlendirmesi önerilir.

Bireysel ONJ geli me riski de erlendirilirken a a idaki risk faktörleri dikkate alınmalıdır:

- Bisfosfonatın potensi (yüksek potense sahip bile ikler için daha yüksek risk), uygulama ekli (parenteral uygulama için daha yüksek risk) ve bisfosfonatın kümülatif dozu
- Kanser, komorbiditeler (örn. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon), sigara
- E zamanlı tedaviler: kemoterapi, anjiyogenez inhibitörleri (bkz. Bölüm 4.5), boyun ve ba radyoterapisi, kortikosteroidler
- Di hastalı ı öyküsü, kötü oral hijyen, periodontal hastalık, invazif dental prosedürler (örn. di çekimleri) ve tam oturmaya protezler

Tüm hastalar BONZOLEN tedavisi sırasında yeterli düzeyde a ız hijyeni uygulamaya, rutin di muayenelerinden geçmeye ve di sallanması, di a rısı veya i mesi ya da iyile meyen a ız yaraları ve akıntı gibi tüm oral semptomları derhal bildirmeye te vik edilmelidir. Tedavi süresince invazif dental prosedürler sadece dikkatli bir de erlendirme sonrasında gerçekleştirilmelidir ve zoledronik asit uygulamasından kısa süre öncesinde ve sonrasında kaçınılmalıdır. Bisfosfonat tedavisi esnasında, çene osteonekrozu geli en hastalarda, di ameliyatları durumu kötüle tirebilir. Dental uygulamalara gereksinim duyan hastalarda, bisfosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azaltıp azaltmadı ına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

ONJ geli en hastalarda yönetim planı, tedaviden sorumlu hekim ve bir di hekimi ya da ONJ uzmanlı ı olan a ız cerrahı arasında yakın i birli i ile yapılmalıdır. Durum düzelene ve mümkün oldu unda katkı yapan risk faktörleri hafifleyene kadar zoledronik asit tedavisine geçici olarak ara verilmesi dü ünülmelidir.

Di er anatomik bölgelerde osteonekroz:

Ço unlukla uzun süreli tedaviyle ili kili olarak, bisfosfonat kullanımı ile dı kulak yolunda osteonekroz vakaları bildirilmi tir. Dı kulak yolundaki osteonekroz için olası risk faktörleri steroid kullanımı, kemoterapi ve/veya enfeksiyon ve travma gibi lokal risk faktörlerini içermektedir. Kronik kulak enfeksiyonları dahil olmak üzere kulak semptomları görülen bisfosfonat alan hastalarda, dı kulak yolunda osteonekroz olasılı ı dü ünülmelidir.

Ek olarak, zoledronik asit ile tedavi edilen yeti kin kanser hastalarında a ırlıklı olmak üzere, kalça ve femur da dahil olmak üzere di er bölgelerin osteonekrozu ile ilgili seyrek bildirimler de olmu tur.

Kas iskelet a rırları:

Pazarlama sonrası deneyimde, BONZOLEN dahil bisfosfonat alan hastalarda iddetli ve bazen güçten dü ürücü kemik, eklem ve/veya kas a rısı bildirilmi tir (bkz. Bölüm 4.8); ancak seyrek olarak raporlanmı tir. Semptomların ba lamasına kadar geçen süre tedaviye ba ladıktan sonra bir gün ile aylar arasında de i mi tir. Tedavi kesildikten sonra hastaların ço unda semptomlar ortadan kalkmı tir. Aynı ilaç ya da ba ka bir bisfosfonat ile yeniden tedaviye ba landı ında bir grupta semptomlar tekrarlamı tir.

Atipik femur kırıkları:

Ba lıca osteoporoz için uzun vadeli tedavi gören hastalarda olmak üzere, bisfosfonat tedavisi ile atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları bildirilmi tir. Bu transvers ve kısa oblik kırıklar, femur boyunca küçük trokanterin altından suprakondiler yükseltinin üzerine kadar herhangi bir yerde meydana gelebilir. Bu kırıklar minimum travma sonrasında ya da travma yoklu unda meydana gelir ve bazı hastalar tam femur kırığı ile ba vurmadan haftalar ila aylar öncesinde, sıklıkla stress kırıklarının görüntüleme özellikleri ile ili kili kalça veya kasık a rısı ya ayabilir. Kırıklar sıklıkla bilateraldir; bu nedenle bisfosfonat ile tedavi edilen ve bir femur cisim kırığı geli en hastalarda kontralateral femur da incelenmelidir. Bu kırıkların yeterli düzeyde iyile medi i bildirilmi tir. Atipik femur kırığı oldu u üphe edilen hastalarda, bireysel fayda risk de erlendirmesi temelinde hasta de erlendirilene kadar, bisfosfonat tedavisinin bırakılması dü ünülmelidir.

BONZOLEN tedavisi sırasında hastalara herhangi bir kalça, uyluk veya kasık a rısını doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmeli ve bu tip semptomlarla ba vuran hastalar tam olmayan femur kırığı açısından de erlendirilmelidir.

Hipokalsemi:

Zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda hospitalizasyona gerek duyulacak derecede hipokalsemi bildirilmi tir. iddetli hipokalsemi vakalarına sekonder olarak kardiyak aritmi ve nörolojik advers olaylar (konvülsiyon, tetani ve hipoestezi) bildirilmi tir. Hastaneye yatırılmayı gerektiren iddetli hipokalsemi vakaları bildirilmi tir. Bazı durumlarda, hipokalsemi ya amı tehdit edebilir. BONZOLEN, hipokalsemiye yol açan di er ilaçlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır; çünkü bu ilaçlar sinerjistik bir etkiyle iddetli hipokalsemiye yol açabilir (bkz. Bölüm 8). BONZOLEN ba lanmadan önce serum kalsiyum düzeyi ölçülmeli ve hipokalsemi düzeltilmelidir. Hastalar yeterli ekilde kalsiyum ve D vitamini ile takviye edilmelidir.

Sodyum içeri i:

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

4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekileri

Dikkate alınması gereken, öngörülen etkile imler:

BONZOLEN gibi bisfosfonatlar aminoglikozidler, kalsitonin veya loop diüretikleri ile birlikte uygulandıklarında, bu ilaçların da additif etkisinin olabilece i ve bunun sonucunda gerekenden daha uzun süre daha dü ük serum kalsiyum düzeyi olu abilece i göz önüne alınarak dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4). Zoledronik asit plazma proteinlerine kayda de er düzeyde ba lanmaz ve in vitro ko ullarda P450 enzimlerini inhibe etmez (bkz. Bölüm 5.2) fakat resmi klinik etkile im çalı maları gerçeikle tirilmemi tir.

Di er nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldı nda da dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında hipomagnezemi geli me olasılı na dikkat gösterilmelidir.

Multipl miyelom hastalarında BONZOLEN, talidomid ile kombinasyon halinde kullanıldı nda böbrek fonksiyon bozuklu u riski artabilir.

Anti-anjiyojenik tıbbi ürünlerle e zamanlı tedavi gören hastalarda ONJ insidansında bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, BONZOLEN bu tıbbi ürünler ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir.

Dikkate alınması gereken gözlenmiş etkileşimler
BONZOLEN, antianjiyogenik ilaçlarla e zamanlı olarak tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu vakalarında artış gözlemlenmiştir. Bu ilaçlarla e zamanlı olarak uygulandı ında dikkat gösterilmelidir.

Etkileşimlerin yokluğu:

Klinik çalışmalarda zoledronik asit yaygın olarak kullanılan antikanser ajanları, diüretikler, antibiyotikler ve analjeziklerle e zamanlı olarak uygulanmış ve klinik açıdan belirgin etkileşimler meydana gelmemiştir.

Multiple miyelomlu hastalarda zoledronik asit, talidomid ile birlikte kullanıldığında böbrek yetmezliği riski artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, BONZOLEN tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları gerekmektedir. BONZOLEN, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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

BONZOLEN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Zoledronik asidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. BONZOLEN emziren kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Zoledronik asit sıçanlarda parental ve F1 neslinin fertilitesi üzerindeki potansiyel advers etkiler açısından değerlendirilmiştir. Bu, bileşimin iskelet kalsiyum metabolizmasını inhibe etmesi sonucu doğum dönemi hipokalsemi ile ilişkili olduğu kabul edilen ağırlı farmakolojik etkiler, bir bisfosfonat sınıfı etkisi olan distosi görülmüştü ve çalınmanın erken sonlandırılması ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle bu bulgular zoledronik asidin insanlarda fertilite üzerindeki kesin etkisini belirlemek açısından yetersizdir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bağışıklık düşmesi ve uyku hali gibi yan etkilerin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri olabilir. BONZOLEN kullanımı esnasında araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti :

BONZOLEN uygulamasını takiben üç gün içinde yaygın olarak, kemik ağrısı, ateş, yorgunluk, eklem ağrısı, kas ağrısı ve titremeler ve eklemlerde şişlikten ardından ağrı içeren semptomlarla seyreden bir akut faz reaksiyonu bildirilmiştir; bu semptomlar genellikle birkaç gün içerisinde düzelir (bkz. Seçili advers reaksiyonun tanımı alt bölümü).

Onaylanmış endikasyonlarında Zoledronik asit ile belirlenen önemli riskler şunlardır: Renal fonksiyon bozukluğu, çene osteonekrozu, akut faz reaksiyonu hipokalsemi, oküler advers olaylar, atrial fibrilasyon ve anafilaktik reaksiyon, interstisyel akciğer hastalığı. Bu advers reaksiyonların her biri için sıklıklar aşağıda sunulmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($1/10.000$ 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

Bağırsık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Ağrı duyarlılık reaksiyonu

Seyrek: Anjiyoödem

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

Seyrek: Konfüzyon durumu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, parestezi

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi, disgezi, hipoestezi, hiperestezi, tremor, uyku hali

Çok seyrek: Konvülsiyon, hipoestezi ve tetani (hipokalsemiye sekonder).

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit

Yaygın olmayan: Bulanık görme, göz akı iltihabı, orbital inflamasyon

Seyrek: Üveit

Çok seyrek: Episklerit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hipotansiyon, atriyal fibrilasyon, dolaşım sisteminde çöküş veya senkopa yol açan hipotansiyon

Seyrek: Bradikardi, kardiyak aritmi (hipokalsemiye sekonder)

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük, bronkokonstriksiyon

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalıkları

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, iştah azalması

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon, karın ağrısı, dispepsi, stomatit, ağız kuruluğu

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü (eritematöz ve maküler döküntüler dahil), terleme artışı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kemik ağrısı, miyalji, artralji, genel vücut ağrısı

Yaygın olmayan: Çene osteonekrozu, kas spazmları

Seyrek: Atipik subtrokantarik ve diyafizer femur kırıkları (bisfosfonat sınıfı advers reaksiyonu)

Çok seyrek: Dış kulak yolunda ve kalça ve femur da dahil olmak üzere diğer anatomik bölgelerde osteonekroz (bisfosfonat sınıfı advers reaksiyonu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek bozukluğu

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri

Seyrek: Kazanımlı Fanconi sendromu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş, grip benzeri sendrom (yorgunluk, rigor, keyifsizlik ve ateş basması dahil)

Yaygın olmayan: Asteni, periferik ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (arı, iritasyon, i me, sertle me dahil), gö üs a rısı, kilo artı 1, anafilaktik reaksiyon/ ok, ürtiker

Seyrek: Akut faz reaksiyonunun artrit ve eklemlerde i lik semptomları.

Ara tırmalar

Çok yaygın: Hipofosfatemi

Yaygın: Kan kreatinini ve kan üresinde artı , hipokalsemi

Yaygın olmayan: Hipomagnezemi, hipokalemi

Seyrek: Hiperkalemi, hipernatremi

Seçilmi istenmeyen etkilerin tanımları:

Renal fonksiyon bozuklu u:

Zoledronik asit renal fonksiyon bozuklu u raporları ile ili kilendirilmi tir. Kemi i tutan ilerlemi maligniteleri olan hastalarda iskeletle ili kili olayların önlenmesi için zoledronik asit kayıt çalı malarından elde edilen güvenilirlik verilerinde yapılan birle tirilmi bir analizde, zoledronik asit ile ili kili oldu undan üphe edilen renal fonksiyon bozuklu u advers olaylarının sıklı ı (advers reaksiyonlar) u ekildedir: multipl miyelom (%3,2), prostat kanseri (%3,1), meme kanseri (%4,3), akci er ve di er solid tümörler (%3,2). Renal fonksiyonda bozulma potansiyelini artırabilecek faktörler dehidratasyon, önceden mevcut olan renal bozukluk, çok sayıda zoledronik asit veya di er bisfosfonat siklusunun yanı sıra e zamanlı nefrotoksik tıbbi ürünlerin kullanılması veya halihazırda önerilenden daha kısa bir infüzyon süresinin kullanılmasını içerir. Hastalarda ilk veya tekli zoledronik asit dozundan sonra renal bozukluk, renal yetmezli e ilerleyi ve diyaliz bildirilmi tir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5).

Çene osteonekrozu:

Özellikle kanseri bulunan ve zoledronik asit de dahil olmak üzere bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarda, osteonekroz vakaları (çene) bildirilmi tir (bkz. Bölüm 4.4). Hastaların ço u aynı zamanda kemoterapi ve kortikosteroidler almaktaydı ve osteomiyelit dahil lokal enfeksiyon belirtileri vardı. Raporların büyük kısmı di çekimi ya da di er dental cerrahiler geçrele tirilmi kanser hastaları ile ilgidir.

Atriyal fibrilasyon:

Postmenopozal osteoporoz (PMO) tedavisinde yılda 5 mg zoledronik asidin etkililik ve güvenlili inin plaseboya kar ı de erlendirildi i 3 yıl süren, randomize, çift-kör kontrollü bir çalı mada atriyal fibrilasyonun tüm insidansı 5 mg zoledronik asit ve plasebo alan hastalarda sırasıyla %2,5 (3862 hastanın 96'sında) ve %1,9 (3852 hastanın 75'inde) olarak tespit edilmi tir. Atriyal fibrilasyon ciddi advers etkilerinin oranı 5 mg zoledronik asit ve plasebo alanlarda, sırasıyla %1,3 (3862 hastanın 51'inde) ve %0,6 (3852 hastanın 22'sinde)'dir. Bu çalı mada gözlemlenen dengesizlik, kanser hastalarında her 3-4 haftada bir 4 mg zoledronik asit ile yapılanlar da dahil olmak üzere zoledronik asit ile yapılan di er çalı malarda gözlemlenmemi tir. Bu tek bir kere yapılan klinik çalı mada atriyal fibrilasyonun insidansında görülen artı ın arkasındaki mekanizma bilinmemektedir.

Akut faz reaksiyonu:

Bu advers ilaç reaksiyonu; ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, ekstremitelerde ağrı, bulantı, kusma, diyare ve eklem ağrısını içeren semptomlar grubundan oluşur. Başlangıç zamanı zoledronik asit infüzyonu sonrası 3 gündür ve reaksiyon aynı zamanda "grip benzeri" veya "doz sonrası" semptomlar terimleri kullanılarak da tanımlanır.

Atipik femur kırıkları:

Pazarlama sonrası deneyimlerde bu reaksiyonlar bildirilmiştir (seyrek sıklıkta): atipik subtrokanterek ve diyafizer femur kırıkları (bisfosfonatların sınıf etkisi).

Hipokalsemiye bağlı advers reaksiyonlar:

Hipokalsemi zoledronik asitin onaylı endikasyonlarında kullanımında önemli bir risk olarak tanımlanmıştır. Klinik çalışmada ve pazarlama sonrası vakalarda zoledronik asit tedavisiyle hipokalsemi ve sekonder olarak kardiyak aritmi gelişimi gözlenmiştir. Ayrıca, bu olaylarda hipokalsemi ve sekonder nörolojik advers olaylar (konvülsiyon, tetani ve hipoestezi) arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Üst üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üst üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık meslek mensuplarının herhangi bir üst üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne 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

Zoledronik asidin akut doz aşımıyla ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Zoledronik asidin 48 mg'na kadar doz uygulama hatası bildirilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu (böbrek yetmezliği dahil) ve serum elektolit (kalsiyum, fosfor ve magnezyum dahil anormallikleri gözlenmiş) olan, önerilenden daha yüksek doz uygulanmış olan hastalar (bkz. Bölüm 4.2) dikkatle izlenmelidirler. Hipokalsemi gözlemlendiği takdirde, klinik endikasyona uygun olarak kalsiyum glukonat infüzyonları uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalığının tedavisi için kullanılan ilaçlar, bisfosfonatlar
ATC kodu: M05 BA08

Zoledronik asit, bisfosfonatlar sınıfına dahildir ve temelde kemik üzerinde etki gösterir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörüdür.

Bisfosfonatların kemiğe selektif etkisi mineralize kemiğe yüksek afinitelerine dayanır, ancak osteoklastik aktivitenin inhibisyonunu sağlayan esas moleküler mekanizma halen açık değildir. Uzun süreli hayvan çalışmalarıyla zoledronik asit kemik rezorpsiyonunu, kemiğin formasyon, mineralizasyon veya mekanik özelliklerini olumsuz bir şekilde etkilemeksizin inhibe ettiğini gösterilmiştir.

Kemik rezorpsiyonunun çok güçlü bir inhibitörü olmasının yanı sıra, zoledronik asit, metastatik kemik hastalığının tedavisinde genel etkinliğini artırarak ve itli anti-tümör özelliklerine de sahiptir. Preklinik çalışmalarda bu özellikler ortaya konmuştur:

- *In vivo*: osteoklastik kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu kemik iliğindeki mikroortamı tümör büyümesine daha az uygun hale getirir. Anti-anjiyojenik aktivite ve analjezik aktivite
- *In vitro*: osteoblast proliferasyonunun inhibisyonu, tümör hücreleri üzerinde direkt sitostatik ve pro-apoptotik aktivite, diğer anti-kanser ilaçlarıyla sinerjistik sitostatik etki ve anti-adezyon/invazyon aktivitesi.

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilgili olayların önlenmesinde klinik çalışmaları sonuçları:

Prostat kanseri hastalarında zoledronik asit, iskeletle ilgili Olaylar açısından (zoledronik asit 4 mg alan 214 erkeğe karşı plasebo alan 208 erkek ile) karşılaştırılmıştır. Tedavinin ilk 15 ayından sonra, 186 hasta 9 ay daha devam ederek 24 aylık çift kör tedavinin toplam süresini tamamlamıştır. En az bir iskeletle ilgili Olaya giren hastaların oranı (zoledronik asit ile %38'e karşı, plasebo ile %49, p=0,028), ilk iskeletle ilgili Olaya kadar geçen medyan süre (plasebo için 321 güne karşı zoledronik asit 4 mg için 488, p=0,009) ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık sıklığı açısından (zoledronik asit 4 mg için 0,77, plasebo için 1,47, P=0,005) zoledronik asit 4 mg, plasebo karşılaştırılabilir bir avantaj sağlamıştır. Zoledronik asit grubunda plaseboya oranla iskeletle ilgili olaylarda, çoklu olay analizlerinde %36 risk azalması gösterilmiştir (p=0,002). Ayrısı skorları başlangıçta ve çalışmaları süresince periyodik olarak ölçülmüştür, zoledronik asit alan hastalarda plasebo grubundakilere göre daha az ağrı artışı kaydedilmiştir ve farklar 3, 9, 21 ve 24. aylarda anlamlı seviyeye ulaşmıştır. Patolojik kırık yakınması zoledronik asit hastalarında daha az sayıda ortaya çıkmıştır. Blastik lezyonları olan hastalarda tedavi etkileri daha az belirgin olmuştur.

NSCLC (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) bulunan 134 ve diğer solid tümörleri olan 123 hastanın zoledronik asit ile NSCLC bulunan 130 ve diğer solid tümörleri olan 120 hastanın plasebo ile tedavi edildiği ikinci bir çalışmada, zoledronik asit iskeletle ilgili olayların sayısını azaltmıştır ve kemik içinde bulunan diğer solid tümörleri olan ve daha önceki medyan olarak yaşam süreleri sadece 6 ay olan hasta popülasyonunda iskeletle ilgili Olayların sayısını azaltmıştır ve bir iskeletle ilgili Olaya kadar geçen medyan süresi 2 ay uzatmıştır. Tedavinin ilk 9 ayından sonra, 101 hasta 12 ay uzatılmış çalışmaya girmiştir ve 26'sı çalışmanın 21 ayını tamamlamıştır.

Zoledronik asit 4 mg, iskeletle ilgili olayları olan hasta oranını (zoledronik asit 4 mg için %39, plasebo için %48, p=0,039), ilk iskeletle ilgili Olaya kadar geçen medyan süreyi (zoledronik asit 4 mg için 236 gün, plasebo için 155 gün, p=0,009) ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık sıklığını azaltmıştır (zoledronik asit 4 mg için 1,74, plasebo için 2,71, p=0,012). Plasebo ile karşılaştırılan zoledronik asit grubundaki iskeletle ilgili olaylarda, çoklu olay analizleri ile %30,7 risk azalması gösterilmiştir (p=0,003). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarındaki tedavi etkisi, diğer solid tümörleri olan hastalardakinden daha az görünmektedir.

En az 1 kemik lezyonu olan multipl miyelom ya da meme kanserli 1222 hasta zoledronik asit 4 mg ile pamidronat 90 mg'ı karılaştıran bir Faz III randomize, çift-kör çalışmada, (564 zoledronik asit 4 mg, 558 pamidronat 90 mg), her 3 ila 4 haftada 4 mg zoledronik asit ile ya da 90 mg pamidronat ile tedavi edilmi tir. 606 hasta 12 ay süren, çift-kör uzatılmı faza alınmı tir. Toplam tedavi 24 ay sürmü tür. Sonuçlar, zoledronik asit 4 mg'ın iskelete ba lı olaylardan korunmada 90 mg pamidronat ile karılaştırılabilir etkinlik gösterdi i saptanmı tir. Çoklu olay analizleri ile zoledronik asit 4 mg ile tedavi edilen hastalarda %16'lık anlamlı bir risk azalması (p=0,030) oldu u gösterilmi tir.

Kemik metastazları ya da osteolitik lezyonları olan hastalarla gerçekte tirilen klinik çalışmalarda, tüm tedavi grupları arasındaki (zoledronik asit 4 mg, ve pamidronat 90 mg ve plasebo) genel güvenilirlik profili, tip ve iddet açısından benzer olmu tur.

Zoledronik asit aynı zamanda toplam skeletle li kili Olayların sayısının (hiperkalsemi hariç ve daha önce geçirilmi kırık açısından düzeltilmi) toplam risk dönemine bölünmesiyle elde edilen skeletle li kili Olayların oranının etkisini belirlemek için, meme kanserine ba lı kemik metastazları olan 228 hasta ile çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada de erlendirilmi tir. Hastalar 1 yıl süreyle 4 haftada bir 4 mg zoledronik asit ya da plasebo almak üzere e it olarak zoledronik asit ve plasebo gruplarına bölünmü tür. Bir yıldaki skeletle li kili Olayların oranı 0,61 olmu , bu durum zoledronik asit ile tedavinin plaseboya kıyasla skeletle li kili Olayların olu um oranını %39 dü ürdü ünü göstermi tir (p=0,027). En az bir skeletle li kili Olay bulunan (hiperkalsemi hariç) hastaların oranı zoledronik asit ile tedavi edilen grupta %29,8 olurken, plasebo grubunda %49,6 olmu tur (p=0,003). Çalışmanın sonunda, zoledronik asit ile tedavi edilen kolda ilk skeletle li kili Olayın ba lamasına kadar geçen ortalama süreye ula ılamamı ve plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha uzun bulunmu tur (p=0,007). Zoledronik asit, plaseboya kıyasla bir çoklu olay analizinde (risk oranı=0,59, p=0,019) skeletle li kili Olayların riskini %41 oranında azaltmı tir.

Zoledronik asit ile tedavi edilen grupta ba langıca göre a rı skorlarındaki azalma (Kısa A rı Envanterine göre) çalışmanın 4. haftasında ba layarak daha sonraki her zaman noktasında devam etmi , plasebo grubundaki a rı skoru ise ba langıca göre de i meden kalmı ya da artmı tir. Zoledronik asit, analjezik skorundaki kötüle meyi plaseboya göre daha fazla inhibe etmi tir. Ayrıca, zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların %71,8'inin son gözlemden ECOG performans skorunun düzeldi i ya da de i medi i görülürken, plasebo hastalarında bu oran % 63,1 olmu tur.

Maligniteye ba lı hiperkalsemi tedavisinde klinik çalışma sonuçları:

Maligniteye ba lı hiperkalsemideki klinik çalışmalarda zoledronik asidin etkisinin serum kalsiyumu ve idrarda kalsiyum atılımında azalma ile karakterize oldu u gösterilmi tir.

Zoledronik asidin etkilerinin pamidronat 90 mg ile karılaştırılmalı de erlendirilmesi amacı ile maligniteye ba lı hiperkalsemisi olan hastalarda yapılan iki temel çok merkezli çalışmanın sonuçları, önceden planlanmı bir analizle birleştirilmi tir. Sonuçlar zoledronik asit 4 mg ve 8 mg'ın, 7. günde ve 10. günde tam yanıt verenlerin oranı açısından pamidronat 90 mg'dan istatistiksel açıdan üstün oldu unu göstermi tir. Düzeltilmi serum kalsiyumunun normalizasyonu zoledronik asit 8 mg ile 4. günde ve zoledronik asit 4 mg ve 8 mg ile 7.günde olmak üzere daha hızlı bulunmu tur. Normokalsemiye kadar geçen medyan süre 4 gündür. 10. günde yanıt oranı pamidronat

90 mg ile %70 iken zoledronik asit tedavi grubunda %87-88'dir. Nükse (albümin-düzeltilmi serum kalsiyumunun 2,9 mmol/l'ye tekrar yükselmesi) kadar geçen medyan süre, zoledronik asit ile tedavi gören hastalarda 30 ila 40 gün iken pamidronat 90 mg tedavisi alanlarda 17 gün olmu tur. Sonuçlar, nükse kadar geçen sürede her iki zoledronik asit dozunun da istatistiksel olarak pamidronat 90 mg'dan üstün oldu unu göstermi tir. ki zoledronik asit dozu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Maligniteye ba lı hiperkalsemi bulunan hastalarla gerçekte tirilen klinik çalı malarda, üç tedavi grubu arasındaki (zoledronik asit 4 mg ve 8 mg ve pamidronat 90 mg) genel güvenilirlik profili, tip ve iddet açısından benzer olmu tur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Zoledronik asit monohidrat, beyaz, kristal, kokusuz bir tozdur. 0,1 M sodyum hidroksitte çözünür; suda ve 0,1 M hidroklorik asitte az çözünür; etanol ve metanolde hemen hemen hiç çözünmez.

Zoledronik asidin farmakokinetik parametrelerindeki hastalar arası de i kenlik, di er bisfosfonatlarda oldu u gibi yüksek olmu tur.

Emilim:

Kemik metastazı olan 64 hastada, 2,4,8 ve 16 mg zoledronik asidin tek ve çoklu dozda 5- ve 15- dakikalık infüzyonları, a a ıdaki farmakokinetik verilerin ortaya konmasını sa lamı tur.

Zoledronik asit infüzyonuna ba ladıktan sonra, ilacın plazma konsantrasyonları hızla arttı , infüzyon periyodunun sonunda doruk düzeyine ula mı , ardından 4 saat sonra doruk düzeyinin <%10'una ve 24 saat sonra da <%1'ine inecek ekilde hızlı bir azalma göstermi tir. Daha sonra, 28. günde ikinci ilaç infüzyonu uygulanıncaya kadar doruk düzeyinin %0,1'ini a mayacak ekilde oldukça dü ük bir konsantrasyonda uzun bir süre seyretmi tir.

Da ılım:

Bir *in vitro* çalı mada, Zoledronik asit, insan kanının hücresel bile enlerine kar ı dü ük afinite göstermi tir; 30 ng/mL ila 5000 ng/mL konsantrasyon aralı nda ortalama kan-plazma konsantrasyon oranı 0,59'dur. Plazma proteinine ba lanma düzeyi dü üktür; ba lanmamı fraksiyon 2 ng/mL zoledronik asit düzeyinde %60 ila 2000 ng/mL'de %77 aralı nda de i ir.

Biyotransformasyon:

Zoledronik asit metabolize, olmaz ve de i meden böbrekten atılır. İlk 24 saatte, uygulanan dozun %39 ± 16'sı idrarda bulunur, kalanı ise ba lıca kemik dokuya ba lanır. Kemik dokusundan çok yava bir ekilde sistemik dola ıma geçer ve böbrekten atılır. Toplam vücut klirensi 5,04 ± 2,5 litre/saattir, dozdan ba ımsızdır. Zoledronik asit insan P450 enzimini *in vitro* inhibe etmez.

Eliminasyon:

intravenöz uygulanan zoledronik asit tıfazik bir i lem ile elimine edilir: $t_{1/2}$ 0,24 ve $t_{1/2}$ 1,87 saatlik yarılanma ömürleri ile, sistemik dola ımdan hızlı bifazik kaybolma ve bunu izleyen $t_{1/2}$ 146 saatlik terminal eliminasyon yarılanma ömrü ile uzun eliminasyon

evresi gözlenmi tir. Her 28 günde bir verilen ilacın tekrarlanan dozlarından sonra ilaç birikimi olmamı tir.

Do rusallık/do rusal olmayan durum:

Zoledronik asidin farmakokineti inin doza ba lı olmad ı saptanmı tir. İnfüzyon süresinin 5 dakikadan 15 dakikaya çıkarılması, infüzyon sonunda zoledronik asit konsantrasyonunda %30 azalmaya sebep olur, ancak plazma konsantrasyonu-zaman e risi altında kalan alanı etkilemez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezli i:

Zoledronik asitin renal klirensi, kreatinin klirensiyle anlamlı ve olumlu yönde bir ili ki göstermi tir. Renal klirens kreatinin klirensinin 75 ± 33 'ünü temsil etmi ve çalı ılan 64 kanser hastasında ortalama 84 ± 29 ml/dak (sınırlar 22 ila 143 ml/dak) olmu tur. Popülasyon analizi, kreatinin klirensi 50 ml/dak (orta düzeyde böbrek yetmezli i) olan bir hasta için öngörülen zoledronik asit klirensi, 84 ml/dak'lık bir kreatinin klirensi gösteren hastanın %72'si olacaktır. iddetli böbrek yetmezli i olan hastalarla (kreatinin klirensi <30 ml/dak) ilgili olarak oldukça sınırlı farmakokinetik veri vardır. iddetli böbrek yetmezli i olan hastalarda zoledronik asit kullanımı önerilmez.

Hiperkalsemi ya da karaci er yetmezli i:

Hiperkalsemisi olan hastalarda ya da karaci er yetmezli i olan hastalarda zoledronik asidin farmakokinetik verileri mevcut de ildir. Zoledronik asit, insan P450 enzimlerini *in vitro* inhibe etmez, biyotransformasyon göstermez ve hayvan çalı malarında uygulanan dozun %3'ünden azı feçeste bulunur ki bu zoledronik asit farmakokineti inde karaci er fonksiyonunun önemli bir rolü olmad ını gösterir.

Cinsiyet ya ve ırkın etkisi:

Kemik metastazlarının oldu u kanser hastalarında gerçeikle tirilen üç farmakokinetik çalı mada, cinsiyet, ırk, ya (aralık 38 - 84) ve vücut a ırlı ının zoledronik asit toplam klirensi üzerinde herhangi bir etki yaptı ı gösterilmemi tir.

Pedivatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlarda limitli farmakokinetik veri mevcuttur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Akut toksisite

Ölümcül olmayan en yüksek tek intavenöz doz farelerde 10 mg/kg vücut a ırlı ı, sıçanlarda 0,6 mg/kg olmu tur.

Subkronik ve kronik toksisite

Zoledronik asit sıçanlara subkutan, köpeklere intravenöz olarak 4 hafta boyunca günde 0,02 mg/kg'a kadar dozlarda uygulandı nda iyi tolere edilmi tir. Sıçanlara 0,001 mg/kg/gün subkutan ve köpeklere 2 veya 3 günde bir 0,005 mg/kg intravenöz 52 haftaya kadar uygulamada iyi tolere edilmi tir.

Tekrarlı doz çalı malarında en sık gözlenen bulgu, neredeyse tüm dozlarda, büyüyen hayvanların uzun kemiklerinin metafizlerinde artmış primer spongiosadır; bu bulgu, bile i in farmakolojik antiresorptif aktivitesini yansıtmaktadır.

Zoledronik asitle yapılan parenteral çalı malarda böbrek toksisite için temel bir hedef organ olarak belirlenmiştir. intravenöz infüzyon çalı malarında 3 günlük aralıklarla 0,6 mg/kg'a kadar olan dozlarda altı infüzyon verildiğinde sıçanlarda renal tolerabilite gözlenmiştir; di er yandan 2 ila 3 haftalık aralıklarla uygulanan 0,25 mg/kg'lık be infüzyon köpeklerde iyi tolere edilmiştir.

Üreme toksisitesi

Hayvan üreme çalı malarında zoledronik asit sıçanlara ve tav anlara subkutan olarak uygulanmıştır. Zoledronik asit, sıçanda 0,2 mg/kg'a e it ve üzerindeki subkutan dozlarda teratojeniktir. Tav anlarda teratojenite ya da fetotoksisite görülmedi ise de maternal toksisite bulunmuştur.

Mutajenite ve karsinojenik potansiyel

Zoledronik asit yapılan mutajenite testlerinde mutajenik değildir ve karsinojenite testlerinde herhangi bir karsinojenik potansiyel kanıtına rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sodyum sitrat anhidroz

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Önceden %0,9 a/h (a ırlık/hacim) sodyum klorür çözeltisi veya %5 a/h glukoz çözeltisi ile doldurulmuş, polivinil klorür, polietilen ve polipropilenden yapılmış çe itli tipte infüzyon torbaları, infüzyon setleri ve cam i eler ile yapılan çalı malarda, BONZOLEN ile bir geçimsizlik saptanmamıştır.

Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için, BONZOLEN konsantre çözeltisi %0,9 a/h sodyum klorür çözeltisi veya % 5 a/h glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

BONZOLEN konsantre çözeltisi, kalsiyum ya da Ringer Laktat çözeltisi gibi iki de erlikli katyon içeren di er infüzyon solüsyonları ile kar ıla tılmamalıdır ve di er tüm ilaçlardan ayrı olarak, tek bir kerede, tek bir intravenöz solüsyon ekinde uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonu 25 °C altındaki oda sıcaklığına saklayınız.

BONZOLEN 4 mg/5 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti sadece intravenöz uygulama içindir. Uygulamadan önce, bir flakondaki 5,0 ml veya ihtiyaç duyulan hacim konsantre çözelti 100 ml kalsiyum içermeyen infüzyon çözeltisi (%0,9 a/h sodyum klorür çözeltisi veya %5 a/h glukoz çözeltisi) ile seyreltilir. 100 ml serum fizyolojik veya %5 a/h glukoz çözeltisi ile seyreltilen BONZOLEN 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. Buzdolabında muhafaza edildiği takdirde, uygulamadan önce çözeltinin oda sıcaklığına erimesi için bir süre bekletilmelidir. Seyreltilmesi, 2 ila 8°C de buzdolabında muhafaza edilmesi ve uygulamanın bitimine kadar geçen toplam sürenin 24 saati aşmaması gerekir. (bkz. Bölüm 4.2).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Flakon: Alüminyum flip-off kapak ve gri standart bir tıpa ile kapatılmış 6 ml'lik renksiz Tip I cam flakon.

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

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

FARMAKO ECZACILIK A.Ş.

Mahmutbey Mah. Kuşçu Sok. No:18

Bağcılar / STANBUL

Tel. : 0212 410 39 50

Faks: 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/390

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ