KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZODİNASİL 5 mg/100 ml İ.V. infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Zoledronik asit monohidrat 5.330 mg (100 ml'de 5 mg susuz zoledronik asite eşdeğer bazda)
Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat	30 mg
Sodyum hidroksit	k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti
Partikül içermeyen berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

ZODİNASİL,

- Osteoporozu olan, postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde vertebra ve vertebra dışı kırıkların önlenmesinde,
- Kadınlarda ve erkeklerde osteoporoza 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 ZODİNASİL infüzyonudur.
Yakın zamanda düşük travmaya bağlı kalça kırığı meydana gelmiş olan hastalarda, ZODİNASİL infüzyonunun kalça kırığının onarımından iki hafta ya da daha uzun bir süre sonra uygulanması önerilir (bkz. Bölüm 5.1).

Paget hastalığının tedavisi için, ZODİNASİL yalnızca kemikteki Paget hastalığının tedavisi konusunda deneyim sahibi hekimler tarafından reçete edilmelidir. Önerilen doz, 5 mg'lık tek bir intravenöz ZODİNASİL infüzyonudur.
Paget hastalığı tedavisinin tekrarlanması: Paget hastalığında ZODİNASİL ile başlangıç tedavisinden sonra tedaviye cevap veren hastalarda, uzun bir remisyon dönemi gözlemlenir. Yeniden tedavi, nüksün olduğu hastalarda başlangıç tedavisini takiben bir yıl ya da daha uzun bir aralık sonrasında ilave bir intravenöz infüzyon yoluyla 5 mg ZODİNASİL uygulamasından oluşmaktadır. Paget hastalığının yeniden tedavisi ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).
Kalsiyum ve D vitaminin diyetle alımının yetersiz olduğu osteoporozlu kadınlarda yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği verilmesi önemlidir (bkz Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli:
ZODİNASİL 5 mg/100 mL İ.V. infüzyonluk çözelti, delikli bir infüzyon seti aracılığıyla intravenöz yoldan ve sabit bir infüzyon hızında uygulanır. İnfüzyon süresi 15 dakikadan daha kısa olmamalıdır. ZODİNASİL infüzyonu ile ilgili bilgi için, bkz.Bölüm 6.6.
Hastalar, ZODİNASİL verilmeden önce, gereken şekilde hidrate edilmiş olmalıdırlar. Bu, özellikle yaşlılarda ve diüretik tedavisi gören hastalarda önemlidir.
ZODİNASİL 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 ZODİNASİL uygulandıktan sonraki 10 gün süreyle sürdürülmesi özellikle tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).
Yakın zamanda kalça kırığı geçirmiş hastalarda, ilk ZODİNASİL uygulamasından önce oral yolla ya da intramüsküler yolla 50,000 ila 125,000 IU Vitamin D verilmesi önerilir. ZODİNASİL uygulandıktan sonraki üç gün içinde ortaya çıkan advers reaksiyonların insidansı, ZODİNASİL uygulandıktan kısa süre sonra parasetamol veya ibuprofen uygulanarak azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Kreatinin klerensi <35 mL/dakika olan hastalarda ZODİNASİL kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).
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 güvenlilik ve etkililikle ilgili verilerin olmaması nedeniyle bu yaş gruplarında ZODİNASİL 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 bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Hipokalsemisi bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4),
- Kreatinin klerensi <35 mL/dakika olan hastalarda ve şidddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4),
- Gebelik ve laktasyonda (bkz. Bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek bozukluğu:

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

Özellikle daha önceden böbrek rahatsızlığı olan veya ileri yaş, eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanan, eş zamanlı diüretik tedavisi alan (bkz. bölüm 4.5) ya da zoledronik asit uygulamasından (bkz. bölüm 4.8) sonra dehidratasyon oluşumu dahil diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda zoledronik asit uygulamasını takiben böbrek fonksiyonunda bozukluk gözlenmiştir. Hastalarda tek bir zoledronik asit uygulamasından sonra böbrek bozukluğu gözlenmiştir. Önceden böbrek bozukluğu olan ya da yukarıda tanımlanan risk faktörlerinden herhangi birini taşıyan hastalarda nadir olarak diyaliz gerektiren ya da ölüm ile sonuçlanan böbrek yetmezliği meydana gelmiştir.
Renal yan etki riskini en aza indirmek için aşağıdaki önlemler alınmalıdır:

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

Önceden var olan hipokalsemi:
ZODİNASİL 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 ZODİNASİL infüzyonundan sonraki ilk 10 gün içerisinde maksimum düzeydedir (bkz.bölüm 4.8).

ZODİNASİL 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 ZODİNASİL 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 ZODİNASİL infüzyonu öncesinde hastaların serum kalsiyum düzeylerinin ölçülmesi önerilir.

ZODİNASİL dahil bifosfonat alan hastalarda, şiddetli ve bazen iş göremezliğe yol açan kemik, eklem ve/veya kas ağrısı seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Çene osteonekrozu (ONJ):
Pazarlama sonrası koşullarda, osteoporoz için ZODİNASİL (zoledronik asit) kullanan hastalarda çene osteonekrozu (ONJ) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Çene osteonekrozu, tedavi sonlandırıldıktan sonra da ortaya çıkabilir.
Ağızda açık yumuşak doku lezyonları olan hastalarda tedaviye başlamaktan ya da yeni bir tedavi kürü uygulamaktan kaçınılmalıdır. Eşzamanlı risk faktörleri olan hastalarda bifosfonatlarla tedavi öncesinde uygun önleyici diş hekimliği tedbirlerini içeren bir diş muayenesi ve bireye özgü fayda-risk değerlendirmesi önerilir.
Bireysel ONJ gelişme riski değerlendirilirken aşağıdaki risk faktörleri dikkate alınmalıdır:
- Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden tıbbi ürünün potensi (yüksek potense sahip bileşikler için daha yüksek risk), uygulama şekli (parenteral uygulama için daha yüksek risk) ve kemik rezorpsiyon terapisinin kümülatif dozu,
- Kanser, komorbiditeler (örn. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon)
- Sigara kullanımı,
- Öncesinde bifosfonat tedavisinin alınması,
- Eşzamanlı tedaviler: kortikosteroidler, kemoterapi, anjiyogenez inhibitörleri, boyun ve baş radyoterapisi
- Uzun zamandır diş kontrolünün yapılmaması,
- Kötü oral hijyen, periodontal hastalık, tam oturmayan protezler, diş hastalığı öyküsü, invazif dental prosedürler örn. diş çekimleri gibi ağız veya diş sorunları.

Tüm hastalar zoledronik asit tedavisi sırasında yeterli düzeyde ağız hijyeni uygulamaya, rutin diş muayenelerinden geçmeye ve diş sallanması, diş ağrısı veya şişmesi, ya da iyileşmeyen ağız yaraları ve akıntı gibi tüm oral semptomları ile tam oturmayan diş protezleri ve planlanan dental ameliyatları derhal bildirmeye teşvik edilmelidir. Tedavi süresince invazif dental prosedürler sadece dikkatli bir değerlendirme sonrasında gerçekleştirilmelidir ve zoledronik asit uygulamasından kısa süre öncesinde ve sonrasında kaçınılmalıdır.
ONJ gelişen hastalarda yönetim planı, tedaviden sorumlu hekim ve bir diş hekimi ya da ONJ uzmanlığı olan ağız cerrahı arasında yakın işbirliği ile yapılmalıdır. Durum düzelene ve

mümkün olduğunda katkı yapan risk faktörleri hafifleyene kadar zoledronik asit tedavisine geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

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

Atipik femur kırıkları:
Başta osteoporoz için uzun vadeli tedavi gören hastalarda olmak üzere, bifosfonat tedavisi ile atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları bildirilmiştir. Bu transvers ve kısa oblik kırıklar, femur boyunca küçük trokanterin alt kısmından suprakondiler çanın üst kısmına kadar herhangi bir yerde meydana gelebilir. Bu kırıklar minimal travma sonrasında ya da travma olmaksızın meydana gelir ve bazı hastalar tam femur kırığı ile başvurmadan haftalar ila aylar öncesinde, sıklıkla stres kırıklarının görüntüleme özellikleri ile ilişkili kalça veya kasık ağrısı yaşayabilir. Kırıklar sıklıkla iki taraflıdır; bu nedenle bifosfonat ile tedavi edilen ve femur şaft kırığı yaşayan hastalarda kontralateral femur muayene edilmelidir. Bu kırıkların yeterli düzeyde iyileşmediği de bildirilmiştir. Atipik femur kırığı şüphesi olan hastalarda bireysel risk/yarar analizine dayalı olarak hasta değerlendirmesi yapılana kadar bifosfonat tedavisinin bırakılması düşünülmelidir.
Bu kırıklar aynı zamanda bifosfonatlarla tedavi edilmeyen osteoporotik hastalarda da meydana geldiğinden nedensellik belirlenememiştir.

ZODİNASİL dahil, bifosfonat tedavisi sırasında hastalara herhangi bir uyluk, kalça veya kasık ağrısını doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmeli ve bu tip semptomlarla başvuran hastalar tam olmayan femur kırığı açısından değerlendirilmelidir.

Genel:
ZODİNASİL uygulandıktan sonraki ilk üç gün içinde ortaya çıkan advers reaksiyonların insidansı, ZODİNASİL uygulandıktan kısa süre sonra parasetamol veya ibuprofen uygulanarak azaltılabilir
Etkin madde olarak zoledronik asit içeren başka ürünler de onkoloji endikasyonları için piyasada mevcuttur. ZODİNASİL ile tedavi gören hastalar bu tür ürünler veya diğer bifosfonatlar ile eşzamanlı olarak tedavi edilmemelidir zira bu ajanların birleşik etkisi bilinmemektedir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 4950 mg mannitol içerse de dozu ve kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarıya gerek yoktur.
Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zoledronik asite spesifik olarak ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Zoledronik asit, sistemik olarak metabolize olmaz ve insan sitokrom P450 enzimlerini *in vitro* olarak etkilemez (bkz. Bölüm 5.2). Zoledronik asit plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaz (yaklaşık %43-55 bağlıdır) ve bu nedenle proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlarda görülen yer değiştirme etkileşimleri olası değildir.
Zoledronik asit, böbrek yoluyla atılır. ZODİNASİL böbrek fonksiyonunu önemli derecede etkileyebilecek ilaçlar (örn. aminoglikozidler ya da dehidratasyona neden olan diüretikler) ile birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
Böbrek bozukluğu olan hastalarda öncelikli olarak böbreklerden atılan eş zamanlı ilaç kullanımına sistemik maruziyet artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
ZODİNASİL 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 zoledronik asit ile yapılan çalışmalarda doğum kusurları dahil üreme üzerinde toksikolojik etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). ZODİNASİL'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkiler bulunmaktadır. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.
ZODİNASİL kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
Zoledronik asidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. ZODİNASİL, laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Zoledronik asit sıçanlarda parental ve Fl neslinin fertilitesi üzerindeki potansiyel advers etkiler açısından değerlendirilmiştir. Bu, bileşiğin iskelet kalsiyum metabolizmasını inhibe etmesi sonucu doğum dönemi hiperkalsemi ile ilişkili olduğu kabul edilen aşırı farmakolojik etkiler, bir bifosfonat sınıfı etkisi olan distosi ve çalışmanın erken sonlandırılması ile sonuçlanmıştır.

Bu nedenle bu bulgular ZODİNASİL'in insanlarda fertilite üzerindeki kesin etkisini belirlemek açısından yetersizdir.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi ve uyku hali gibi yan etkilerin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri olabilir. ZODİNASİL kullanımı esnasında araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:
Zoledronik asidin birinci, ikinci ve üçüncü infüzyonu ardından advers reaksiyonların 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 reaksiyonların insidansı zoledronik asidin daha sonraki yıllık dozlarını takiben belirgin oranda azalmıştır. Bu belirtilerin çoğunluğu, zoledronik asit uygulandıktan sonraki ilk 3 gün içinde ortaya çıkmıştır. Bu belirtilerin çoğu hafif-orta derecede etkilidir ve olay başladıktan sonraki 3 gün içinde ortadan kaybolmuştur. Advers reaksiyonlar yaşayan hastaların yüzdesi, şiddetli advers reaksiyonlara karşı profilaksinin kullanıldığı daha az sayıdaki bir çalışma grubunda daha düşük bulunmuştur (ilk, ikinci ve üçüncü infüzyondan sonra sırasıyla %19,5, %10,4, %10,7).
ZODİNASİL uygulandıktan sonraki 3 gün içinde ortaya çıkan doz sonrası belirtilerin insidansı ZODİNASİL uygulandıktan kısa süre sonra parasetamol veya ibuprofen uygulanarak azaltılabilir (bkz.Bölüm 4.2).
HORIZON – Pivotal Kırık Çalışması [PFT] (bkz. bölüm 5.1), zoledronik asit ve plasebo alan hastalarda atriyal fibrilasyonun genel sıklığı sırasıyla %2,5 (3.862 hastadan 96'sı) ve %1,9 (3.852 hastadan 75'i) idi. Atriyal fibrilasyon ciddi yan etkisinin oranı, zoledronik asit alan hastalarda (%1,3, 3.862 hastadan 51'i) plasebo alan hastalara (%0,6, 3.852 hastadan 22'si) kıyasla artmıştır. Artan atriyal fibrilasyon insidansının ardındaki mekanizma bilinmemektedir. Osteoporoz çalışmalarında (PFT, HORIZON – Yineleyen Kırık Çalışması [RFT]) toplu atriyal fibrilasyon insidansları zoledronik asit ile plasebo arasında karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur (sırasıyla %2,6 ve %2,1). Atriyal fibrilasyon ciddi advers olayları için toplu insidans, zoledronik asit için %1,3, plasebo için %0,8 olmuştur.
ZODİNASİL ile ilişkili olduğundan şüphe duyulan advers reaksiyonlar; Çok yaygın (≥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) 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 lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor**	Nadir görülen bronkokonstriksiyon, ürtiker ve anjiyoödem vakaları ve çok nadir görülen anafilaktik reaksiyon/şok dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek	Hipokalsemi* İştah azalması Hipofosfatemi
Psikiyatrik 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 Konjuktivit, göz ağrısı Üveit, episklerit, iritis Sklerit, ve orbital iltihap
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Vertigo
Kardiyak hastalıkları	Yaygın	Atriyal fibrilasyon
Vasküler hastalıkları	Yaygın olmayan Bilinmiyor**	Hipertansiyon, kızarıklık Hipotansiyon (bazı hastalarda altta yatan risk faktörleri mevcuttur)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın olmayan	Öksürük, dispne
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Bulantı, 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 Yaygın olmayan	Kas ağrısı, eklem ağrısı, kemik ağrısı, bel ağrısı, ekstremite ağrısı Boyun ağrısı, kas-iskelet tutulması, eklem şişmesi, kas spazmları, kas güçsüzlüğü, eklem katılığı, kas-iskelet ağrısı, kas ve iskelete bağlı göğüs ağrısı, artrit

	Seyrek Çok seyrek Bilinmiyor**	Atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları*** (bifosfanat sınıfı advers reaksiyonu) Dış kulak kanalının osteonekrozu (bifosfanat sınıfı advers reaksiyonu) Çene osteonekrozu (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8 Sınıf etkileri)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	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 ya da zoledronik asit uygulamasından sonra dehidratasyon oluşumu dahil ilave risk faktörleri taşıyan, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği dahil nadir böbrek bozukluğu vakaları ve ölümle sonuçlanan nadir vakalar rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8 Sınıf etkileri))
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Çok yaygın Yaygın Yaygın olmayan Bilinmiyor**	Ateş Grip benzeri belirtiler, titreme, yorgunluk, asteni, ağrı, keyifsizlik, infüzyon bölgesinde reaksiyon. Periferik ödem, susuzluk, akut faz reaksiyon, kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı Kusma, ateş ve ishal gibi advers reaksiyonlarla ikincil dehidratasyon
Araştırmalar	Yaygın Yaygın olmayan	C-reaktif protein artması Kanda kalsiyum azalması

Eşzamanlı olarak glukokortikosteroid kullanan hastalarda gözlemlenmiştir.
*Yalnızca Paget hastalığında yaygındır. Hipokalsemi için bkz. Sınıf etkileri (İlacın ait olduğu gruba bağlı etkiler)
**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.
*** Pazarlama sonrası deneyimde tespit edilmiştir.

<u>Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı</u>

Atriyal fibrilasyon

HORIZON – Pivotal Kırık Çalışmasında [PFT] (bkz. bölüm 5.1), zoledronik asit ve plasebo alan hastalarda atriyal fibrilasyonun genel sıklığı sırasıyla % 2,5 (3,862 hastadan 96'sı) ve %1,9

(3,852 hastadan 75'i) olmuştur. Atriyal fibrilasyon ciddi yan etkisinin oranı, zoledronik asit alan hastalarda (% 1,3, 3,862 hastadan 51'i) plasebo alan hastalara (% 0,6, 3,852 hastadan 22'si) kıyasla artmıştır. Artan atriyal fibrilasyon insidansının ardındaki mekanizma bilinmemektedir. Osteoporoz çalışmalarında (PFT, HORIZON – Yineleyen Kırık Çalışması [RFT]) toplu atriyal fibrilasyon insidansları zoledronik asit ile plasebo arasında karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur (sırasıyla %2,6 ve %2,1). Atriyal fibrilasyon ciddi advers olayları için toplu insidans, zoledronik asit için %1,3, plasebo için %0,8 olmuştur.

Sınıf etkileri (İlacın ait olduğu gruba bağlı etkiler):

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

Osteoporoza dair klinik çalışmalarda, kreatinin klerensindeki değişiklik (doz uygulamasından önce yıllık olarak ölçülen) ve böbrek yetmezliği ile bozukluğunun insidansı 3 yıl süreyle zoledronik asit ve plasebo tedavi grupları için birbirine yakın bulunmuştur. Zoledronik asit ile tedavi edilenlerin % 1,8 ve plasebo ile tedavi edilenlerin % 0,8'inde, uygulamadan sonraki 10 gün içinde serum kreatinin düzeyinde geçici bir artış gözlenmiştir.

Hipokalsemi:
Geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, hastaların yaklaşık %0,2'sinde zoledronik asit uygulamasını takiben serum kalsiyum düzeylerinde azalma (1,87 mmol/L'dan daha az) görülmüştür. Semptomatik hipokalsemi olgusu hiç gözlenmemiştir.
Paget hastalığı çalışmalarında, yaklaşık hastaların %1'inde semptomatik hipokalsemi gözlenmiş ve tümü iyileşmiştir.

Laboratuvar değerlendirmelerine göre Paget hastalığına ait klinik çalışmalarda zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların %21'inde geniş kapsamlı bir klinik çalışmada ise zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların %2,3'ünde normal referans aralığının (2,10 mmol/L'den daha az) altında geçici asemptomatik kalsiyum düzeyleri gelişmiştir. Hipokalseminin sıklığı daha sonraki infüzyonları takiben çok daha düşük olmuştur.

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 ölçülmemiş olsa da zoledronik asit uygulaması öncesi hastaların çoğu vitamin D almıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Lokal reaksiyonlar:
Büyük bir klinik çalışmada, Zoledronik asit uygulamasını takiben infüzyon yerinde kızarıklık, şişlik ve/veya ağrı gibi lokal reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir (%0,7).

Çene osteonekrozu:
Zoledronik asit dahil kemik rezorpsiyonunu inhibe eden tıbbi ürünler ile tedavi edilen çoğunlukla da kanser hastalarında çene osteonekrozu olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).
Bu hastaların çoğu osteomiyelit dahil lokal enfeksiyon bulgularına sahipti ve bildirilen raporların bir çoğu diş çekimi veya diğer dental cerrahi işlem uygulanan kanser hastalarına aitti. Çene osteonekrozu; kanser tanısı, birlikte uygulanan tedaviler (örn., kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler) ve eşlik eden durumlar (örn. anemi, pıhtılaşma bozuklukları, enfeksiyon, önceden var olan diş hastalığı) gibi iyi dokümante edilmiş çoğul risk faktörlerine sahiptir. Nedensellik ilişkisi saptanamamış olmasına karşın, iyileşme süreci uzun sürebileceğinden dental cerrahiden sakınılması akıllıca bir davranış olacaktır (bkz. Bölüm 4.4). Geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, 7736 hastadan zoledronik asit ile tedavi edilen bir hastada ve plasebo verilen bir hastada çene osteonekrozu bildirilmiştir. Her iki olgu da iyileşmiştir. ONJ vakaları zoledronik asit için pazarlama sonrası ortamda bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'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
Akut doz aşımı ile klinik deneyim sınırlıdır. 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 asidin asıl moleküler hedefi, enzim farnesil pirofosfat sentezidir. Zoledronik asidin uzun süren etkisi, onun farnesil pirofasfat (FPP) sentezinin aktif bölümüne olan yüksek bağlanma afinitesine ve kemik mineraline güçlü bağlanma afinitesine dayandırılabilir.
Zoledronik asit tedavisi sonrasında kemik döngüsü (turnover) hızı, yüksek olan postmenopozal düzeylerden hızla azalarak kemik yıkım belirteçleri 7. günde ve kemik yapım belirteçleri 12. haftada en düşük noktasına ulaşır. Daha sonra kemik belirteçleri, menopoz öncesi değer aralığı içerisinde değişmeden kalır. Yinelenen yıllık dozlar sonrasında kemik döngüsü belirteçlerinde progresif bir azalma gözlenmemiştir.

Post-menopozal osteoporoz tedavisinin klinik etkililiği (PFT (Pivotal Fracture Trial [Ana kırık çalışması]):
Üç ardışık yıl boyunca yılda bir kez Zoledronik asidin etkililiği ve güvenliliği, femur boynu kemik mineral yoğunluğu (KMY)-T skoru -1,5 ya da daha düşük olan ve en az iki hafif veya bir orta düzeyde vertebra kırığı bulunan veya femur boynu KMY-T skoru -2,5 ya da daha düşük olup vertebra kırığı bulgusu olmayan 65-89 yaş arası post-menopozal kadında gösterilmiştir. Hastaların %85'i daha önce bifosfonat kullanmamıştır. Vertebra kırığı insidansı için değerlendirilen kadınlar ek, bir osteoporoz tedavisi almazken; kalça ve tüm kırıklar için değerlendirilen kadınlarda diğer bifosfonatlar hariç osteoporoz tedavisine (kalsitonin, raloksifen, tamoksifen, hormon replasman tedavisi, tibolon) izin verilmiştir. Eşzamanlı osteoporoz tedavisi diğer bifosfonatlar hariç olmak üzere kalsitonin, raloksifen, tamoksifen, hormon replasman tedavisi, tibolonu içermektedir. Tüm hastalar ayrıca her gün 1000-1500 mg elementer kalsiyum ve 400-1200 IU D vitamini takviyesi almıştır.
Morfometrik vertebra kırıkları üzerindeki etki:
Zoledronik asit bir ya da daha fazla yeni vertebra kırığı insidansını üç yıl boyunca ve daha birinci yıl zaman noktasından itibaren anlamlı şekilde azaltmıştır (bkz. Tablo 2).

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

Sonuç	**Zoledronik asit (%)**	**Plasebo (%)**	**Kırık insidansındaki mutlak azalma %'si (GA)**	**Kırık insidansındaki rölatif azalma %'si (GA)**
En az bir, yeni vertebra kırığı (0-1 yıl)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)[2]
En az bir, yeni vertebra kırığı (0-2 yıl)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)[2]
En az bir, yeni vertebra kırığı (0-3 yıl)	3,3	10,9	7.6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)[2]
[2]p < 0,0001				

75 yaş ve üstü ve zoledronik asit ile tedavi gören hastaların vertebra kırığı riskinde plasebo hastalarına göre %60'lık bir azalma görülmüştür (p<0.0001).

Kalça kırığı üzerindeki etki:

Zoledronik asit-3 yıl boyunca tutarlı bir etki sergilemiş ve kalça kırığı riskini %41 azaltmıştır (%95 GA, %17 ila %58). Kalça kırığı oranı, zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda %1,44 plasebo grubunda %2,49 olmuştur. Riskin azalma oranı bifosfonat ile daha önce tedavi görmemiş hastalarda %51 ve eşzamanlı osteoporoz terapisi almasına izin verilen hastalarda %42 olmuştur.

Tüm kırıklar üzerindeki etki:

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

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

Sonuç	**Zoledronik asit (N=3875) Olay oranı (%)**	**Plasebo (N=3861) Olay oranı (%)**	**Kırık olayı oranında mutlak azalma (%)**	**Kırık insidansında bağıl risk azalması (%)**
Herhangi bir kırık(1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23, 42)**
Vertebral kırık(2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86)**
Vertebra dışı kırık(1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13, 36)*

- *p-değeri < 0,001, **p-değeri <0,0001

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

(2) Klinik torasik ve klinik lomber vertebra kırıklarını içerir

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etki:

Zoledronik asit, lomber omur, kalça ve distal radius KMY değerini (6, 12, 24 ve 36 ay) plaseboya göre anlamlı derecede artırmıştır.

Zoledronik asit ile tedavi sonucunda plaseboya göre 3 yıl sonunda KMY, lomber omurda %6,7, total kalçada %6,0, femur boynunda %5,1 ve distal radiusta %3,2 artmıştır.

Kemik histolojisi:

Üçüncü yıllık dozdan bir yıl sonra zoledronik asit (N=82) ya da plasebo (N=70) grubundaki 152 post-menopozal hastaya yapılan iliak krest biyopsisinin histomorfometrik analizinde, kemik döngüsünde (turnover) %63'lük azalma gösterilmiştir. Zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda osteomalasi, ilik fibrozu veya örgülü kemik oluşumu tespit edilmemiştir. Tetrasiklin etiketi zoledronik asit alan hastalardan alınan 82 biyopsinin biri haricinde hepsinde görülmüştür. Mikrobilgisayarlı tomografi (μCT) analizi, zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubuna kıyasla trabeküler kemik hacminin arttığı trabeküler kemik yapısının korunduğunu göstermiştir.

Kemik döngüsü (turnover) belirteçleri:

Kemiğe özgü alkalen fosfataz (BSAP), tip I kolajen serum N-terminal propeptidi (P1NP) ve serum beta-C-telopeptid (b-CTx) alt grup analizi ile (517 ila 1246 hastada) tüm çalışma

boyunca düzenli aralıklarla değerlendirilmiştir. 5 mg'lık yıllık bir zoledronik asit dozu ile tedavi sonucunda 12 ayda başlangıca göre BSAP anlamlı şekilde %30 azalmış ve 36. ayda başlangıcın %28 altında kalmıştır. P1NP 12. ayda başlangıca göre anlamlı şekilde %61 azalmış ve 36. ayda başlangıcın %52 altında kalmıştır.Tüm bu süre boyunca kemik döngüsü (turnover) belirteçleri her yılın sonunda pre-menopozal aralıkta kalmıştır. B-CTx 12. ayda başlangıca göre anlamlı şekilde %61 azalmış ve 36. ayda başlangıcın %55 altında kalmıştır. Tekrarlı dozlar kemik döngüsü (turnover) belirteçlerinde daha büyük bir düşüşe yol açmamıştır.

Boy üzerindeki etki:
3 yıllık osteoporoz çalışmasında ayakta dururken boy her yıl bir boy ölçer kullanılarak ölçülmüştür. Zoledronik asit grubunda plaseboya göre yaklaşık 2,5 mm daha az boy kaybı görülmüştür [(%95 GA, 1,6 mm, 3,5 mm), (p<0,0001)].

İş göremezlik günleri:
Zoledronik asit sırt ağrısına bağlı ortalama sınırlı aktivite günlerini ve yatak istirahati günlerini plaseboya göre anlamlı şekilde sırasıyla 17,9 gün ve 11,3 gün azaltmış ve kırıklara ortalama sınırlı aktivite günlerini ve yatak istirahati günlerini plaseboya göre anlamlı şekilde sırasıyla 2.9 gün ve 0.5 gün azalmıştır (tümü p<0.01).

Yakın zamanda meydana gelen bir kalça kırığından sonra artan kırık riski altında olan hastalarda osteoporoz tedavisindeki klinik etkililik (RFT: Yinelenen kırık çalışması):
Vertebra, vertebra dışı ve kalça kırıkları dahil kırıkların insidansı, yakın zamanda (90 gün içinde) travmaya bağlı kalça kırığı meydana gelmiş olan 50-95 yaş grubundaki (ortalama yaş: 74,5) 2127 hastada değerlendirilmiş ve hastalar ortalama 2 yıl takip edilmiştir. Hastaların yaklaşık %42'sinde femoral boyun KMY T-skoru -2,5'in altında iken yaklaşık %45'inde femoral boyun KMY T-skoru -2,5'in üstündedir. Zoledronik asit, çalışma popülasyonundaki en azından 211 hastada doğrulanmış klinik kırıklar olana dek, yılda bir kez uygulanmıştır. D vitamini seviyeleri rutin olarak ölçülmese de hastaların çoğunluğuna infüzyondan 2 hafta önce bir D vitamini yükleme dozu (50,000 ila 125,000 IU oral veya kas içi yolla) verilmiştir. Tüm hastalar her gün 1000-1500 mg elementer kalsiyum ve 800-1200 IU D vitamini takviyesi almıştır Hastaların yüzde doksan beşine infüzyon kalça kırığının onarımından iki hafta ya da daha uzun bir süre sonra uygulanmış ve infüzyonun medyan zamanlaması kalça kırığının onarımından yaklaşık altı hafta sonra olmuştur. Primer etkililik değişkeni çalışmanın süresi boyunca klinik kırıkların insidansıdır.

Tüm kırıklar üzerindeki etki
Önemli klinik kırık değişkenlerinin insidans oranları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4 Önemli kırık değişkenlerinin insidansı açısından tedaviler arası karşılaştırma

Sonuç	**Zoledronik asit (N=1065) Olay oranı (%)**	**Plasebo (N=1062) Olay oranı (%)**	**Kırık olayı oranında mutlak azalma (%) (GA)**	**Kırık insidansında bağıl risk azalması (%) (GA)**

Herhangi bir kırık[(1)]	8.6	13.9	5.3 (2.3, 8.3)	35 (16, 50)**
Vertebral kırık[(2)]	1.7	3.8	2.1 (0.5, 3.7)	46 (8, 68)**
Vertebra dışı kırık[(1)]	7.6	10.7	3.1 (0.3, 5.9)	27 (2, 45)*

- *p-değeri < 0,05, **p-değeri <0,01
(1) parmak, ayak baş parmağı ve yüz kırıkları hariç
(2) Klinik torasik ve klinik lomber vertebra kırıkları dahil

Çalışma kalça kırıklarındaki anlamlı farklılıkları ölçecek şekilde tasarlanmamıştır, ancak yeni kalça kırıklarında azalmaya yönelik bir eğilim gözlenmiştir.
Herhangi bir nedene bağlı mortalite zoledronik asit tedavisi alan grupta %10 (101 hasta) plasebo grubunda ise %13 (141 hasta) olmuştur. Bu değerler, herhangi bir nedene bağlı mortalite riskinde %28 azalmaya karşılık gelmektedir (p=0,01).
Kalça kırığı iyileşmesinin gecikme insidansı zoledronik asit (34 [%3,2]) ve plasebo (29 [%2,7]) gruplarında benzer bulunmuştur.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) etki
HORIZON-RFT çalışmasında, zoledronik asit tedavisi tedavi bazında total kalça ve femur boynunda KMY' yi tüm zaman noktalarında plaseboya göre anlamlı düzeyde artırmıştır. 24. ayda zoledronik asit tedavisi plaseboya kıyasla total kalçada %5,4'lük, femur boynunda ise %4,3'lük KMY artışı sağlamıştır.

Erkeklerde klinik etkililik
HORIZON-RFT çalışmasında, randomize edilen 508 erkek hastanın 185'inin KMY'si 24. ayda değerlendirilmiş ve zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda total kalça KMY'sinde, post-menopozal kadınlarda gözlemlenmiş olan etkilere kıyasla benzer ve anlamlı artış %3,6'lık bir artış gözlenmiştir. Çalışma erkeklerde klinik kırıklarda bir düşüş gösterecek şekilde tasarlanmamıştır; klinik kırıkların insidansı zoledronik asit ile tedavi edilen erkeklerde %7,5 olurken plasebo için %8.7 olmuştur.
Erkekler üzerinde yapılan bir çalışma çalışmada (CZOL446M2308 çalışmasında) da, yıllık zoledronik asit infüzyonu ve haftada bir uygulanan alendronatın 24. aydaki lomber omur KMY'sine etkisi benzer bulunmuştur.

Uzun süreli sistemik glukokortikoid terapisi ile bağlantılı osteoporozda klinik etkililik
Zoledronik asitin 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 erkekler için 56,4 ve kadınlar için 53,5) 833 erkek ve kadın üzerinde yapılan randomize (yılda bir kez zoledronik asit veya günde bir kez oral risedronat), çok merkezli, çift kör, aktif kontrollü, 1 yıl süreli bir çalışmada araştırılmıştır. Hastalar randomizasyon öncesindeki glukokortikoid kullanımının süresine göre katmanlara ayrılmıştır (≤ 3 aya karşılık > 3 ay). Çalışmanın süresi bir yıldır. Hastalar ya tek bir zoledronik asit 5 mg infüzyonu ya da bir yıl boyunca her gün 5 mg oral risedronat alacak şekilde rastgele gruplara ayrılmıştır. Tüm katılımcılara her gün 1000 mg elementer kalsiyum ve 400 ila 1000 IU D vitamini takviyesi verilmiştir. Risedronatın sırasıyla tedavi ve engelleme alt popülasyonlarında 12. ayda

başlangıca göre olan lombar omur KYT yüzde değişikliği açısından ardışık olarak eşdeğerliğinin gösterildiği hallerde etkililik kanıtlanmış sayılmıştır. Hastaların çoğunluğu çalışmanın bir yıllık süresi boyunca glukokortikosteroid almaya devam etmiştir.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etki:
KMY'deki artışlar risedronata kıyasla 12. ayda lombar omur ve femur boynunda zoledronik asit ile tedavi edilen grupta anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur (tümü p<0.03). Randomizasyon öncesinde 3 ayı aşkın bir süre glukokortikosteroid alan hastalar alt popülasyonunda, zoledronik asit lombar omur KMY'sini %4,06 arttırırken bu oran risedronat için %2,71 olmuştur (ortalama fark: %1.36; p<0.001). Randomizasyon öncesinde 3 ay veya daha kısa bir süre boyunca glukokortikosteroid alan hastalar alt popülasyonunda, zoledronik asit lombar omur KMY'sini %2,60 arttırırken bu oran risedronat için %0.64 olmuştur (ortalama fark: %1,96 ; p<0.001). Çalışma klinik kırıklarda risedronata kıyasla bir düşüşü göstermek amacıyla tasarlanmamıştır. Kırıkların insidansı zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda 8 iken risedronat ile tedavi edilen hastalarda 7 olmuştur (p=0.8055).
Paget kemik hastalığı tedavisinde klinik etkililik:
Zoledronik asit 30 yaş üzeri, tanıları radyolojik olarak doğrulanmış, hafif-orta Paget kemik hastalığı olan, ort. kemik alkalen fosfataz düzeyi, çalışmaya girişte yaşa özgü referans değer aralığı üst sınırının 2,6 – 3,0 katı düzeyinde olan hastalarda incelenmiştir.
6 aylık iki karşılaştırmalı çalışmada, 2 ay süreyle günlük alınan 30 mg risedronat dozu ile bir kez uygulanan 5 mg zoledronik asit infüzyonunun etkililiği karşılaştırılmıştır. 6 ay sonra zoledronik asit ile yanıt ve serum alkelen fosfataz (SAP) normalleşmesi oranları sırasıyla % 96 (169/176) ve % 89 (156/176); risedronat ile % 74 (127/171) ve % 58 (99/171) olmuştur (tümünde p<0,001). Her iki tedavi ile 6 ay sonunda ağrı şiddeti ve ağrının engelleyiciliği skorlarında benzer bir azalma gözlenmiştir.
6 aylık ana çalışmanın sonunda yanıt veren hastalar olarak sınıflandırılan hastalar uzatılmış bir gözlem dönemine katılmak için uygun bulunmuştur. Tedaviye yanıt veren ve uzatılmış gözlem çalışmasına dahil edilen 153'ü zoledronik asit 115'i risedronat ile tedavi edilen hastalardan dozun uygulanmasından itibaren ortalama 3,8 yıllık takip süresinin sonunda yeniden tedavi gereksinimi (klinik değerlendirme) nedeniyle Uzatılmış Gözlem Dönemi sonlandırılanların oranı risedronat için (48 hasta ya da %41,7) zoledronik asitten (11 hasta ya da %7,2) daha yüksek bulunmuştur. Başlangıç dozundan yeniden tedavi gereksinimi nedeniyle Uzatılmış Gözlem Döneminin sonlandırılmasına kadar geçen ortalama süre, zoledronik asit için (7,7 yıl) risedronattan (5,1 yıl) daha uzun olmuştur.
5 mg zoledronik asit ile tedavi edildikten 6 ay sonra Paget hastalığı bulunan 7 kişide kemik histolojisi değerlendirilmiştir. Kemik biyopsisi bulguları kemik kalitesinin normal olduğunu göstermiş ve kemikte "remodeling" ve mineralizasyon kusuruna dair herhangi bir bulgu gözlenmemiştir.
Avrupa İlaç Kurumu kemiğin Paget hastalığında pediyatrik popülasyon, artan bir kırık riski olan post-menopozal kadınlarda osteoporoz, artan bir kırık riski olan erkeklerde osteoporoz ve erkekler ile kadınlarda bir kalça kırığı sonrasında klinik kırıkların engellenmesi alt gruplarında zoledronik asit ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediatrik kullanıma dair bilgiler için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

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

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

Biyotransformasyon:
Zoledronik asit, metabolize olmaz ve böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Metabolize olmadığından ve P450 enzimi inhibitörü kapasitesi bulunmadığından, zoledronik asidin sitokrom P450 enzim sistemleri ile metabolize edilen maddelerin metabolik klerensini azaltma olasılığı da yoktur.

Eliminasyon:
İntravenöz uygulanan zoledronik asit üç fazlı bir süreçle elimine edilir: $t_{½\alpha}$ 0,24 ve $t_{½\beta}$ 1,87 saatlik yarılanma ömrü ile sistemik dolaşımdan hızlı bifazik kaybolma ve bunu takiben terminal yarılanma ömrü $t_{½\gamma}$ 146 saat olan uzun süreli eliminasyon fazı. Her 28 günde bir verilen çoklu dozdan sonra plazmada etkin madde birikimi gözlenmemiştir. Erken dağılım fazların (yukarıdaki t½ değerlerine sahip alfa ve beta fazları) tahminen kemiklere hızlı alım ve böbrekler yoluyla atılımı temsil etmektedir. İlk 24 saatte uygulanan dozun %39 ± 16'sı idrarda saptanır, geriye kalan ise başlıca kemik dokusuna bağlanır. Kemik dokusundan sistemik dolaşıma çok yavaş salınarak böbrekler yoluyla atılır. Vücuttan tamamen temizlenmesi dozdan bağımsız olarak 5,04 ± 2,5 l/saattir ve cinsiyet, yaş, ırk ve vücut ağırlığından etkilenmez. Zoledronik asit plazma klerensindeki vakalar arasında ve vaka içi değişkenliğin sırasıyla %36 ve %34 olduğu gösterilmiştir. İnfüzyon zamanının 5 dakikadan 15 dakikaya çıkarılması zoledronik asidin infüzyon sonrası konsantrasyonunda %30 azalma sağlamıştır fakat zamana karşı plazma konsantrasyon eğrisinin altındaki alan üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
İntravenöz uygulanan zoledronik asit, trifazik farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Zoledronik asidin renal klerensi, kreatinin klerensi ile bağıntılıdır ve incelenen 64 hastada renal klerens kreatinin klerensinin %75 ± 33'ünü temsil etmektedir yani ortalama 84 ± 29 ml/dakika (22 – 143 ml/dakika arasında) gerçekleşmiştir. Normal böbrek fonksiyonu bulunanlar ile

karşılaştırıldığında hafif ila orta derecedeki böbrek yetmezliğinde 24 saat içindeki eğri altındaki alan (EAA) değerlerinde % 30-40 düzeyinde küçük artışların gözlenmiş olması ve çoklu dozlarda böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak ilaç birikimi olmaması hafif (Clcr = 50–80 ml/dakika) ve orta (Clcr = 30–50 ml/dakika) böbrek yetmezliğinde zoledronik asitte doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığını göstermiştir. Kreatinin klerensi <35 ml/dakika olan hastalarda zoledronik asit kullanımı, bu popülasyondaki artmış böbrek yetmezliği riskine bağlı olarak kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kreatinin klerensi ≥ 35 ml olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin farmakokinetik veri yoktur.

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

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Subkronik ve kronik toksisite:
İntravenöz infüzyon çalışmalarında, sıçanlarda 3 günlük aralıklar ile 15 dakikalık infüzyonlar ile 0.6 mg/kg'a varan dozlarda toplam 6 kez uygulamada (insan terapötik maruziyetinin yaklaşık 6 katına karşılık gelen EAA seviyelerine karşılık gelen bir kümülatif doz için) renal tolerabilite gözlenirken, köpeklerde 2-3 hafta aralıklarla 15 dakikada uygulanan 5 infüzyonda 0,25 mg/kg (insan terapötik maruziyetinin yaklaşık 7 katına karşılık gelen EAA seviyelerine karşılık gelen bir kümülatif doz için) dozları köpekler iyi tolere etmiştir. İntravenöz bolus çalışmalarında, iyi tolere edilen dozlar artan çalışma süresi ile birlikte azalmıştır: Günlük 0,2 ve 0,02 mg/kg sırasıyla sıçanlar ve köpeklerde 4 hafta boyunca iyi tolere edilirken, 52 hafta

boyunca uygulandığında sadece 0,01 mg/kg ve 0,005 mg/kg sırasıyla sıçanlar ve köpekler tarafından iyi tolere edilmiştir.
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 dışa 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 asidin 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 mg
Sodyum sitrat	30 mg
Hidroklorik asit	k.m.
Sodyum hidroksit	k.m.
Enjeksiyonluk su	k.m.
Nitrojen	k.m.

6.2. Geçimsizlikler
ZODİNASİL İ.V. infüzyonluk çözelti, kalsiyum içeren çözeltiler ile temas etmemelidir. ZODİNASİL diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı ya da intravenöz yolla birlikte verilmemelidir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
Açılmamış flakonları 25° C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
İnfüzyonluk çözelti ilk kez açıldıktan sonra çözelti, HEMEN kullanılmalıdır.
Kabın ilk kez açılması, uygulama ve uygulama bitimi arasındaki toplam süre 24 saatten fazla olmamalıdır.
Açıldıktan sonra kullanılmayacaksa en fazla 24 saat, 2-8ºC'de bekletilmesi uygundur.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
ZODİNASİL 5 mg/100 ml İ.V. infüzyonluk çözelti, renkli bromobütil tıpa üzerinde alüminyum flip-off kapak ile kapatılmış Tip I, renksiz, transparan cam flakonlara doldurulur. 100 ml flakon alma kapasiteli, 1 adet flakon, hasta kullanma talimatı ile beraber karton kutulara ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Tek bir uygulama içindir.
ZODİNASİL diğer herhangi bir ilaçla karıştırılmamalı veya başka bir ilaçla intravenöz olarak aynı anda verilmemelidir. Ayrı bir infüzyon seti kullanılarak sabit bir infüzyon hızında uygulanmalıdır. Eğer açılmış ürün, buzdolabından alınarak tekrar kullanılacaksa kullanılmadan önce, oda sıcaklığına getirilmelidir. İnfüzyon, asepsi tekniklerine uyularak hazırlanmalıdır.
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
GENVEON İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Maslak-Sarıyer/İSTANBUL
0 212 376 65 00
0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

2021/512

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 20.12.2021
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: