

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KALİKSİR 4 mg/5 ml İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

5 ml konsantre çözelti:

#### Etkin madde:

Zoledronik asit monohidrat 4.264 mg  
(4.00 mg zoledronik asit'e eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat 27.344 mg  
(24.0 mg Sodyum sitrat'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti.  
5 ml'lik flakon içinde renksiz, berrak çözeltidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Radyolojik yöntemlerle litik lezyon gösterilmiş olan multiple myelomalı hastalarda ve kemik metastazı olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili komplikasyonların (patolojik kırık, omurilik sıkışması, radyasyon tedavisi, kemiğe yönelik cerrahi müdahale ve hiperkalsemi) önlenmesi ve maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

##### **Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi**

##### Erişkinler ve yaşlılar

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesinde önerilen doz, 4 mg zoledronik asittir. Konsantre çözelti, 100 ml a/h % 0.9 sodyum klorür veya a/h % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmeli ve her 3 ila 4 haftada bir 30 dakika süreli bir intravenöz infüzyon ile verilmelidir.

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

##### **Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi:**

##### Erişkinler ve yaşlılar

Hiperkalsemide (albumin-düzeltilmiş serum kalsiyumu  $\geq$  12.0 mg/dl veya 3.0 mmol/l) önerilen doz 4 mg zoledronik asittir. Konsantre çözelti, 100 ml a/h % 0.9 sodyum klorür veya a/h % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmeli ve 30 dakika süreli bir intravenöz infüzyon ile tek seferde verilmelidir. KALİKSİR uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra hastaların yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

### Uygulama şekli:

KALİKSİR, kalsiyum ya da Ringer Laktat çözeltisi gibi iki değerlikli katyon içeren diğer infüzyon solüsyonları ile karıştırılmamalıdır ve diğer tüm ilaçlardan ayrı olarak, tek bir kerede, tek bir intravenöz solüsyon şeklinde uygulanmalıdır.

### Düşük KALİKSİR dozlarının hazırlanma talimatı

Gereken hacimde sıvı konsantreyi, aşağıdaki 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 glikoz solüsyonu kullanılarak daha da seyreltilmelidir. Doz, 30 dakika süreli bir intravenöz infüzyon ile tek seferde verilmelidir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği :

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi:

Maligniteye bağlı hiperkalsemisi (HCM) ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda KALİKSİR tedavisi yalnızca, bu tedavinin riskleri ve faydaları değerlendirildikten sonra düşünülmelidir. Serum kreatinin düzeyi  $>400 \mu\text{mol/litre}$  veya  $>4.5 \text{ mg/dl}$  olan hastalar, klinik çalışmalara alınmamıştır. Serum kreatininini  $< 400 \mu\text{mol/l}$  ya da  $< 4.5 \text{ mg/dl}$  olan maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi gören hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi:

Multiple myelomasi veya solid tümörlerin metastatik kemik lezyonları olan hastalarda KALİKSİR tedavisine başlanırken, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerensi ( $CL_{Cr}$ ) ölçülmelidir. Kreatinin klerensi, Cockfort-Gault formülü kullanılarak, serum kreatinin düzeylerinden hesaplanır. Tedaviye başlamadan önce, kreatinin klerensi  $<30 \text{ ml/dak}$  olarak saptanan, ciddi böbrek bozukluğu olan hastalara KALİKSİR verilmesi önerilmemektedir. Serum kreatinin düzeyi  $>265 \mu\text{mol/l}$  veya  $>3.0 \text{ mg/dl}$  olan hastalar, KALİKSİR ile yapılan klinik çalışmalara dahil edilmemiştir.

Kemik metastazları olan ve tedavinin başlatılmasından önce hafif-orta şiddette böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi  $30-60 \text{ ml/dakika}$ ) olan hastalarda, aşağıdaki KALİKSİR dozlarının kullanılması önerilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Başlangıçtaki kreatinin klerensi (ml/dakika)	Önerilen KALİKSİR dozu
$>60$	4.0 mg
50-60	3.5 mg*
40-49	3.3 mg*
30-39	3.0 mg*

\* Dozlar, hedef EAA (Eğri altında kalan alan) değerinin  $0.66 \text{ (mg.saat/l)}$  (kreatinin klerensi  $75 \text{ ml/dakika}$ ) olduğu öngörülerek hesaplanmıştır. Dozun böbrek bozukluğu olan hastalarda azaltılmasıyla elde edilecek EAA değerinin kreatinin klerensi  $75 \text{ ml/dakika}$  olan hastalardakiyle aynı olması beklenmektedir.

Tedavinin başlangıcını takiben, böbrek fonksiyonu izlenmeli ve her KALİKSİR 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),  $\geq 0.5$  mg/dl yükselme
- Serum kreatinin düzeyi anormal olan hastalar için ( $>1.4$  mg/dl),  $\geq 1.0$  mg/dl yükselme

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

**Karaciğer yetmezliği:** Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalardaki klinik veriler sınırlı olduğundan, bu hasta popülasyonu için spesifik önerilerde bulunmak mümkün değildir.

**Pediyatrik popülasyon:** KALİKSİR'in pediyatrik hastalardaki güvenlilik ve etkinliği belirlenmemiştir.

**Geriatrik popülasyon:** Yaşlı hastalar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

#### 4.3 Kontrendikasyonlar

KALİKSİR; gebelik ve emzirmede, zoledronik asite veya diğer bifosfonatlara ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar zoledronik asit uygulamasından önce yeterince hidrate olmaları açısından değerlendirilmelidirler.

Kalp yetmezliği riski olan hastalarda aşırı hidrasyondan sakınılmalıdır.

Zoledronik asit tedavisine başladıktan sonra, serum kalsiyum, fosfat ve magnezyum düzeyleri, serum kreatinin gibi standart hiperkalsemi ile ilişkili metabolik parametreler dikkatle izlenmelidir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ya da hipomagnezemi oluşursa, kısa vadeli destek tedavisi gerekli olabilir. Tedavi edilmemiş hiperkalsemili hastalarda genellikle bir derece böbrek bozukluğu mevcut bulunduğundan, böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi düşünülmelidir.

KALİKSİR, Lusima ile aynı etken maddeye (zoledronik asit) sahiptir. KALİKSİR ile tedavi edilen hastalar eşzamanlı olarak Lusima ile tedavi edilmemelidir.

**Böbrek yetmezliği:**

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

Kemik metastazları olan hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi amacıyla tedavi kararı verilirken, tedavinin etkisinin 2-3 ayda başlayacağı düşünülmelidir.

Bifosfonatların böbrek fonksiyon bozukluğu raporlarıyla ilişkisi vardır. Böbrek fonksiyonunda kötüleşme potansiyelini arttıracak faktörler, dehidrasyon, önceden mevcut böbrek bozukluğu, çoğul zoledronik asit siklüsler veya diğer bisfosfonat siklüsleri,

nefrotoksik ilaç kullanımı ya da halen önerilmekte olandan daha kısa bir infüzyonun kullanılmasını içermektedir. 4 miligramlık zoledronik asit dozunun 30 dakikadan daha kısa sürmeyen bir infüzyonla verilmesi risk azalması sağlarsa da, böbrek fonksiyonu yine de kötüleşebilir. Başlangıç dozunda veya tek doz zoledronik asit kullanımından sonra hastalarda, böbrek fonksiyonunda kötüleşme, böbrek yetmezliğinde ilerleme ve diyaliz gereksinimi rapor edilmiştir. Serum kreatinin düzeyleri, iskeletle ilişkili olayların önlenmesi amacıyla önerilen dozlarla kronik zoledronik asit tedavisi uygulanan hastalarda da, daha seyrek olarak yükselebilir.

Hastalardaki serum kreatinin düzeyleri, her zoledronik asit dozundan önce değerlendirilmelidir. Hafif-orta şiddette böbrek yetmezliğiyle birlikte kemik metastazları olan hastalarda tedaviye başlandığında, daha düşük zoledronik asit dozlarının kullanılması önerilir. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları kötüye giden hastalarda zoledronik asit tedavisine ancak, serum kreatinin düzeyleri başlangıç değerinden en fazla %10 yüksek olması durumunda tekrar başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Zoledronik asit dahil bifosfonatların böbrek fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkileri; ayrıca şiddetli böbrek yetmezliği (klinik çalışmalarda tanımlandığı üzere tedavi başlangıcındaki serum kreatinin düzeyleri maligniteye bağlı hiperkalsemi vakalarında  $\geq 400\mu\text{mol/l}$  veya  $\geq 4.5\text{mg/dl}$ ; kanser ve kemik metastazı olan hastalarda sırasıyla  $\geq 265\mu\text{mol/l}$  veya  $\geq 3.0\text{ mg/dl}$ ) olan hastalarda geniş kapsamlı klinik güvenilirlik verilerinin bulunmaması ve başlangıçta şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi  $< 30\text{ mL/dakika}$ ) olan hastalardaki farmakokinetik verilerin sınırlı olması nedeniyle; şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda zoledronik asit kullanılması önerilmez.

**Karaciğer yetmezliği:**

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalardaki klinik veriler sınırlı olduğundan, bu hasta popülasyonu için spesifik önerilerde bulunmak mümkün değildir.

**Çene kemiğinde osteonekroz:**

Zoledronik asit de dahil olmak üzere bifosfonat içeren tedavi kürü alan kanserli hastalarda çene kemiğinde osteonekroz bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu kemoterapi ve kortikosteroid de alan hastalardır. Birçok hastada osteomyelit de dahil olduğu lokal infeksiyon semptomları görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyim ve literatür, çene kemiğinde osteonekroz bildirimlerinin büyük bir kısmının tümör tipine (ilerlemiş meme kanseri, multipl miyelom) ve dental duruma (diş çekimi, periodontal hastalık, zayıf bir şekilde monte edilmiş takma dişleri içeren lokal travma) dayandığını ileri sürmektedir.

Kanser hastaları, iyi oral hijyeni korumalı ve bifosfonatlarla tedaviye başlamadan önce koruyucu diş hekimliği ile diş muayenesi olmalıdırlar.

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

Kas iskelet ağrıları:

Pazarlama sonrası deneyimde, bifosfonat alan hastalarda şiddetli ve seyrek olarak güçten düşürücü kemik, eklem ve/veya kas ağrısı bildirilmiştir. Ancak bu raporlar seyrek olmuştur. Bu ilaç kategorisi zoledronik asidi de içermektedir. Semptomların başlamasına kadar geçen süre tedaviye başladıktan sonra bir gün ile aylar arasında değişmiştir. Tedavi kesildikten sonra hastaların çoğunda semptomlar ortadan kalkmıştır. Aynı ilaç ya da başka bir bifosfonat ile yeniden tedaviye başlandığında bir grupta semptomlar tekrarlamıştır.

Bu tıbbi ürün her 5 mililitresinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani sodyum içermediği kabul edilebilir.

Mannitol içerse de kullanım yolu ve dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Nefrotoksik olan ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Klinik çalışmalarda, zoledronik asit, klinikte görünür etkileşimler meydana gelmeksizin yaygın olarak kullanılan antikanser ajanlar, diüretikler, antibiyotikler ve analjezikler ile bir arada uygulanmıştır. Zoledronik asit plazma proteinlerine *in vitro* belirgin bağlanma göstermez ve insan P450 emzimlerini inhibe etmez (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler), ancak resmi boyutta klinik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Zoledronik asit gibi bifosfonatlar aminoglikozidler ile birlikte uygulandıklarında, her iki ilacın da additif etkisinin olabileceği ve bunun sonucunda gerekenden daha uzun süre daha düşük serum kalsiyum düzeyi oluşabileceği göz önüne alınarak dikkatli olunması önerilir. Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında da dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında hipomagnezemi gelişme ihtimaline karşı da dikkatli olunmalıdır.

Multipl miyelom hastalarında, zoledronik asit gibi intravenöz bifosfonatlar talidomid ile birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyon bozukluğu 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.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

KALİKSİR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvan üreme çalışmalarında zoledronik asit sıçanlara ve tavşanlara subkutan olarak uygulanmıştır. Sıçanlarda 0.2 mg/kg vücut ağırlığına eşit ve üzerindeki dozlarda teratojenik olduğu saptanmıştır. Tavşanlarda ise ne teratojenite ne de fetotoksisite bulunmamış ancak maternal toksisite saptanmıştır. KALİKSİR, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Zoledronik asitin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Zoledronik asitin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. KALİKSİR, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Zoledronik asit, sıçanda 0.2 mg/kg'a eşit ve üzerindeki subkutan dozlarda teratojeniktir. Tavşanda teratojenite ya da fetotoksisite görülmedi ise de maternal toksisite bulunmuştur.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Zoledronik asit, 4 mg için advers reaksiyonların sıklığı temel olarak kronik tedaviden elde edilen verilere dayanmaktadır. Zoledronik asit ile advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir ve diğer bifosfonatlar ile bildirilenlere benzerdir. Zoledronik asit ya da pamidronat 90 mg alan hastaların yaklaşık üçte birinde bu reaksiyonların oluşması beklenebilir. İntravenöz uygulamada en sık grip-benzeri bir sendrom ortaya çıkmış, hastaların yaklaşık % 9'unda kemik ağrısı, ateş, yorgunluk ve rigor ile seyreden bir durum saptanmıştır. Hastaların yaklaşık % 3'ünde seyrek artralji ve miyalji vakaları bildirilmiştir.

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

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

Zoledronik asit 4 mg ile tedavi edilen hastaların % 1.5' inde anoreksi bildirilmiştir.

Az sayıda döküntü ya da kaşıntı vakası gözlenmiştir (%1'den az).

Diğer bifosfonatlarda olduğu gibi, yaklaşık % 1'inde konjonktivit vakaları bildirilmiştir.

Kemik metastazı görülen popülasyonda böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla ilgili bazı raporlar vardır (%2.3), bununla birlikte, bu hasta popülasyonundaki diğer risk faktörleri de bu duruma yol açmış olabilirler. Plasebo kontrollü çalışmaların toplu olarak değerlendirildiği verilere göre, zoledronik asit 4 mg alan hastaların %5.2'sinde buna karşılık plasebo alanların %4.2'sinde şiddetli anemi (Hb<8.0 g/dl) bildirilmiştir.

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

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

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Anemi

Yaygın olmayan:

Trombositopeni, lökopeni

Seyrek:

Pansitopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Seyrek:

Anjiyonörotik ödem

**Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Anksiyete, uyku bozukluğu

Seyrek:

Konfüzyon

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Baş ağrısı

Yaygın olmayan:

Baş dönmesi, parestezi, tat bozuklukları, hipoestezi, hiperestezi, tremor

**Göz hastalıkları**

Yaygın:

Konjonktivit

Yaygın olmayan:

Bulanık görme

Çok seyrek:

Üveit, episklerit

**Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Hipertansiyon, hipotansiyon

Seyrek:

Bradikardi

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Dispne, öksürük

**Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın:

Bulantı, kusma, anoreksi

Yaygın olmayan:

Diyare, konstipasyon, karın ağrısı, dispepsi, stomatit, ağız kuruluğu

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan:

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

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın:

Kemik ağrısı, miyalji, artralji, genel ağrı

Yaygın olmayan:

Kas krampları

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın:

Böbrek bozukluğu

Yaygın olmayan:

Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın:

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

Yaygın olmayan:

Asteni, periferik ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, iritasyon, şişme, sertleşme dahil), göğüs ağrısı, kilo artışı

### **Araştırmalar**

Çok yaygın:

Hipofosfatemi

Yaygın:

Kan kreatinini ve kan üresinde artış ve hipokalsemi

Yaygın olmayan:

Hipomagnezemi, hipokalemi

Seyrek:

Hiperkalemi, hipernatremi

Zoledronik asit ile gözlemlenmemiş olsa da, diğer bifosfonatlar, asetilsalisilik aside duyarlı astım hastalarında bronkokonstriksiyon ile ilişkilendirilmişlerdir.

Postmenopozal osteoporoz (PMO) tedavisinde yılda 5 mg zoledronik asidin etkililik ve güvenliliğinin plaseboya karşı değerlendirildiği 3 yıl süren, randomize, çift-kör kontrollü bir çalışmada, 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 edilmiştir. 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 çalışmada gözlemlenen dengesizlik, kanser hastalarında her 3-4 haftada bir 4 mg zoledronik asit ile yapılanlar da dahil olmak üzere zoledronik asit ile yapılan diğer çalışmalarda gözlemlenmemiştir. Bu tek bir kere yapılan klinik çalışmada atriyal fibrilasyonun insidansında görülen artışın arkasındaki mekanizma bilinmemektedir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Zoledronik asit onay sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Bu bildirimler büyüklüğü kesin olarak bilinmeyen bir popülasyondan edinildiği ve karışık faktörlere sebep olduğu için, sıklıklarının güvenilir biçimde tahmin edilmesi ya da ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki belirlenmesi mümkün değildir. Özellikle kanser bulunan ve



zoledronik asid de dahil olmak üzere (seyrek) bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda, osteonekroz vakaları (başlıca çene) bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda osteomiyelitin de dahil olduğu lokal enfeksiyon semptomları görülmüştür ve kanser hastalarıyla ilgili raporların çoğunda diş çekimi veya diğer diş ameliyatları yer almaktadır. Çene osteonekrozunun, kanser teşhisi, eşlik eden tedaviler (örn: kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroidler) ve eşlik eden durumları (örn: anemi, koagülopati, enfeksiyon, önceden var olan oral hastalıklar) kapsayan iyi dökümanite edilmiş risk faktörleri mevcuttur. Nedensellik ilişkisi tayin edilmemiş olmakla beraber, iyileşme sürecini uzatabileceğinden dolayı, diş ameliyatlarının yapılmaması konusunda ihtiyatlı olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Eldeki veriler çene kemiğinde osteonekroz bildirimlerinin büyük bir kısmının tümör tipine (ilerlemiş meme kanseri, multipl miyelom) dayandığını ileri sürmektedir.

Çok nadir vakalarda, özellikle atriyal fibrilasyon, somnolans, bronkokonstriksiyon, anafilaktik reaksiyon/şok, ürtiker, sklerit ve göz çukurunda iltihap gibi alta yatan risk faktörleri bulunan hastalarda hipotansiyon senkop ya da dolaşım kollapsına neden olmuştur.

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Zoledronik asidin akut doz aşımıyla ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu (böbrek yetmezliği) ve serum elektrolit (kalsiyum, fosfor ve magnezyum dahil) anormallikleri gözlenmiş olduğundan, önerilenden daha yüksek doz uygulanmış olan hastalar dikkatle izlenmelidir. Hipokalsemi gözleendiği takdirde, klinik endikasyona uygun olarak kalsiyum glukonat infüzyonları uygulanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bifosfonat

ATC Kodu: M05 BA08

Zoledronik asit, bifosfonatların başlıca kemik üzerine etkili, yeni ve oldukça güçlü bir sınıfının üyesidir. Bugüne kadar bilinen en güçlü osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörlerinden biridir.

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

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

- *In vivo*: osteoklastik kemik rezorpsiyonunun kemik iliğindeki mikroortamı tümör büyümesine daha az uygun hale getirir. Anti-anjiyonik 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, anti-adezyon/ invazyon aktivitesi.

### **Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesinde klinik çalışma sonuçları:**

Prostat kanseri hastalarında (zoledronik asit 4 mg alan 214 erkeğe karşı plasebo alan 208 erkek) zoledronik asit, iskeletle ilişkili olaylar (SRE'ler) açısından plasebo ile karşılaştırılmıştır. Tedavinin ilk 15 ayından sonra, 186 hasta, 9 ay daha devam ederek 24 aylık çift kör tedavinin total süresini tamamlamıştır. En az bir SRE yaşayan hastaların oranı

(zoledronik asit ile % 38'e karşı, plasebo ile % 49, p=0.028) ve ilk SRE'ye kadar geçen medyan süre (plasebo için 321 güne karşı zoledronik asit 4 mg için 488, p=0.009) açısından zoledronik asit 4 mg, plasebo karşısında anlamlı bir avantaj sağlamıştır ve hasta başına düşen iskelet morbidite oranının yıllık sıklığı azalmıştır (zoledronik asit 4 mg için 0.77, plasebo için 1.47, P=0.005). Plasebo ile karşılaştırılan zoledronik asit grubundaki iskelet ile ilişkili olaylarda, çoklu olay analizleri % 36 risk azalması göstermiştir (p=0.002). Başlangıçta ağrı ölçülmüş ve çalışma süresince periyodik olarak ölçüme devam edilmiştir. Zoledronik asit alan hastalarda, plasebo grubundakilere göre daha az ağrı artışı kaydedilmiş ve farklar 3, 9, 21 ve 24. aylarda önemli seviyeye ulaşmıştır. Daha az sayıdaki zoledronik asit hastasında bir patolojik kırık yakınması ortaya çıkmıştır. Tedavi etkileri blastik lezyonları olan hastalarda daha az belirgin olmuştur. Etkinlik sonuçları, Tablo 1'de gösterilmektedir.

İkinci bir çalışmada, zoledronik asit iskelet ile ilişkili olayların sayısını azaltmış ve kemiği de içeren diğer solid tümörleri olan ve daha önceki medyan olarak yaşam süreleri sadece 6 ay olan hasta popülasyonunda SRE sayısını azaltmış ve bir SRE'ye kadar olan medyan süreyi 2 ay uzatmıştır. NSCLC (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) bulunan 134 ve diğer solid tümörleri olan 123 hasta zoledronik asit ile, NSCLC bulunan 130 ve diğer solid tümörleri olan 120 hasta plasebo ile tedavi edilmiştir. Tedavinin ilk 9 ayından sonra, 101 hasta 12 ay uzatılmış çalışmaya girmiş ve 26'sı, çalışmanın 21 ayını tamamlamıştır. Zoledronik asit 4 mg iskelet ile ilişkili olayları olan hasta oranını (zoledronik asit 4 mg için %39, plasebo için %48, p= 0.039), ilk SRE'ye 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 sıklığı azalmıştır (zoledronik asit 4 mg için 1.74, plasebo için 2.71, p=0.012). Plasebo ile karşılaştırılan zoledronik asit grubundaki iskelet ile ilişkili olaylarda, çoklu olay analizleri % 30.7 risk azalması göstermiştir (p=0.003). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarındaki tedavi etkisi, diğer solid tümörleri olan hastalardakinden daha az görünmektedir. Etkinlik sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir.

**Tablo 1: Etkinlik sonuçları (Hormon Tedavisi Alan Prostat Kanseri Hastaları)**

	Tüm SRE (+HCM)		Kırıklar*		Kemikte radyasyon tedavisi	
	Zoledronik Asit 4 mg	Plasebo	Zoledronik Asit 4 mg	Plasebo	Zoledronik Asit 4 mg	Plasebo
N	214	208	214	208	214	208
SRE'ler bulunan hastaların oranı (%)	38	49	17	25	26	33
P-Değeri	0.028		0.052		0.119	
SRE'ye kadar medyan süre (gün)	488	321	NR	NR	NR	640
P-Değeri	0.009		0.020		0.055	
İskelet Morbiditesi Oranı	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
P-Değeri	0.77		0.023		0.060	
Çeşitli olaylardan zarar görme riskinin azalması (%)**	36	-	NA	NA	NA	NA
P-Değeri	0.002		NA		NA	

\* Omurlara ait ve omurga dışı kırıklar dahil

\*\* İskelete bağlı tüm olayların sayısı, çalışma süresince ortaya çıkan her bir olayın toplam sayısı

NR Elde edilemedi

NA Uygulanamadı

**Tablo 2: Etkinlik sonuçları (Meme veya prostat kanseri dışındaki solid tümörler)**

	Herhangi bir SRE (+HCM)		Kırıklar*		Kemikte radyasyon tedavisi	
	Zoledronik Asit 4 mg	Plasebo	Zoledronik Asit 4 mg	Plasebo	Zoledronik Asit 4 mg	Plasebo
N	257	250	257	250	257	250
SRE'ler bulunan hastaların oranı (%)	39	48	16	22	29	34
P-Değeri	0.039		0.064		0.173	
SRE'ye kadar medyan süre (gün)	236	155	NR	NR	424	307
P-Değeri	0.009		0.020		0.079	
İskelet Morbiditesi Oranı	0.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
P-Değeri	0.012		0.066		0.099	
Çeşitli olaylardan zarar görme riskinin azalması (%)**	30.7	-	NA	NA	NA	NA
P-Değeri	0.003		NA		NA	

\* Omurlara ait ve omurga dışı kırıklar dahil

\*\* İskelete bağlı tüm olayların sayısı, çalışma süresince ortaya çıkan her bir olayın total sayısı

NR Elde edilemedi

NA Uygulanamadı

Zoledronik asit 4 mg ile pamidronat 90 mg'ı karşılaştıran bir Faz III randomize, çift-kör çalışmada, en az 1 kemik lezyonu olan multipl miyelom ya da meme kanserli 1222 hasta (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 edilmiştir. İyi klinik uygulamalarına uyum gösterememesinden dolayı 8 hasta etkinlik analizlerine dahil edilmemiştir. 606 hasta 12 ay süren, çift-kör uzatılmış faza alınmıştır. Total tedavi 24 ay sürmüştür. Sonuçlar, Zoledronik asit 4 mg'ın, iskelete bağlı olaylardan korunmada 90 mg pamidronat ile karşılaştırılabilir etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Çoklu olay analizleri, Zoledronik asit 4 mg ile tedavi edilen hastalarda %16'lık önemli bir risk azalması (p=0.030) olduğunu göstermiştir. Etkinlik sonuçları Tablo 3'te görülmektedir.

**Tablo 3: Etkinlik sonuçları (Meme Kanseri ve Multipl Miyelom Hastaları)**

	Herhangi bir SRE (+HCM)		Kırıklar*		Kemikte radyasyon tedavisi	
	Zoledronik Asit 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronik Asit 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronik Asit 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
SRE'ler bulunan hastaların oranı (%)	48	42	37	39	19	24
P-Değeri	0.198		0.653		0.037	
SRE'ye kadar medyan süre (gün)	376	356	NR	714	NR	NR
P-Değeri	0.151		0.672		0.026	
İskelet Morbiditesi Oranı	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
P-Değeri	0.084		0.614		0.015	
Çeşitli olaylardan zarar görme riskinin azalması (%)**	16	-	NA	NA	NA	NA
P-Değeri	0.030		NA		NA	

\* Omurlara ait ve omurga dışı kırıklar dahil

\*\* İskelete bağlı tüm olayların sayısı, çalışma süresince ortaya çıkan her bir olayın toplam sayısı

NR Elde edilemedi

NA Uygulanamadı

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

Zoledronik asit aynı zamanda, toplam iskeletle ilişkili olayların (SRE) sayısının (hiperkalsemi hariç ve daha önce geçirilmiş kırık açısından düzeltilmiş) toplam risk dönemine bölünmesiyle elde edilen SRE oranının etkisini belirlemek için, meme kanserine bağlı kemik metastazları olan 228 hasta ile çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar 1 yıl süreyle 4 haftada bir 4 mg Zoledronik asit ya da plasebo almışlardır. Hastalar eşit olarak Zoledronik asit ve plasebo ile tedavi edilen gruplara bölünmüştür.

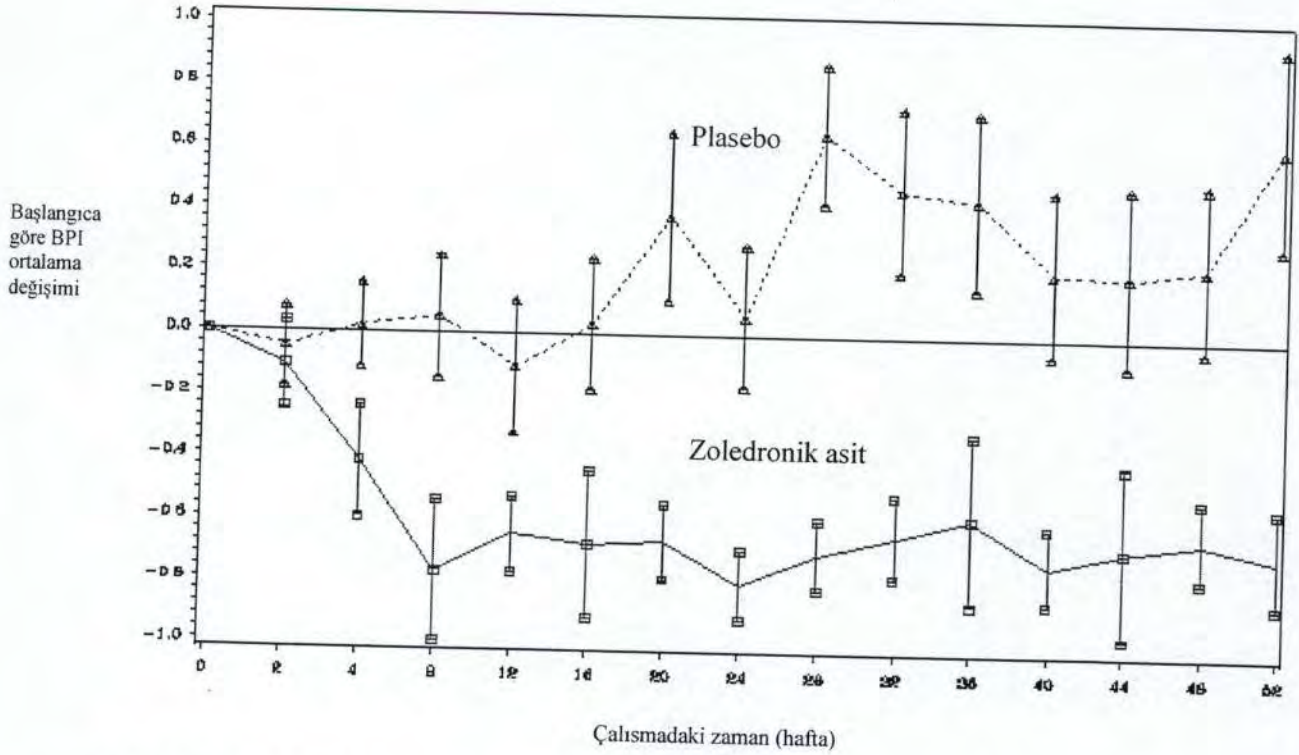
Bir yıldaki SRE oranı 0.61 olmuş, bu durum Zoledronik asit ile tedavinin plaseboya kıyasla SRE'lerin oluşum oranını %39 düşürdüğünü göstermiştir (p=0.027). En az bir SRE bulunan (hiperkalsemi hariç) hastaların oranı Zoledronik asit ile tedavi edilen grupta %29.8 olurken, plasebo grubunda %49.6 olmuştur (p=0.003). Çalışmanın sonunda, Zoledronik asit ile tedavi edilen kolda ilk SRE'nin başlamasına kadar geçen ortalama süreye ulaşamamış ve plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p=0.007). Zoledronik asit, plaseboya kıyasla bir çoklu olay analizinde (risk oranı=0.59, p=0.019) SRE'lerin riskini %41 oranında azaltmıştır.

Zoledronik asit ile tedavi edilen grupta, başlangıca göre ağrı skorlarındaki azalma (Kısa Ağrı Envanterine göre, BPI) çalışmanın 4. haftasında başlayarak daha sonraki her zaman noktasında devam etmiş, plasebo grubundaki ağrı skoru ise başlangıca göre değişmeden kalmış ya da artmıştır (Şekil 1). Zoledronik asit, analjezik skorundaki kötüleşmeyi plaseboya göre daha fazla inhibe etmiştir. Ayrıca, Zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların %71.8'inin

son gözlemlerde ECOG performans skorunun düzeldiği ya da değişmediği görülürken, placebo hastalarında bu oran % 63.1 olmuştur.

Sekil 1:

Tedavi grubu ve çalışmadaki zamana göre başlangıca göre Kısa Ağrı Envanteri (BPI) ağrı skorundaki ortalama değişim.



#### Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde klinik çalışma sonuçları:

Maligniteye bağlı hiperkalsemideki klinik çalışmalarda zoledronik asidin etkisinin serum kalsiyumu ve idrarda kalsiyum atılımında azalma ile karakterize olduğu gösterilmiştir.

Zoledronik asidin etkilerinin pamidronat 90 mg ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi amacı ile maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan hastalarda yapılan iki temel çok merkezli çalışmanın sonuçları, önceden planlanmış bir analizle birleştirilmiştir. 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 olduğunu göstermiştir. Düzeltilmiş 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 idi. Aşağıdaki yanıt oranları gözlemlenmiştir:

**Tablo 4: Maligniteye bağlı hiperkalsemi birleştirilmiş çalışmalarında tam yanıt verenlerin oranı:**

	4. Gün	7. Gün	10. Gün
Zoledronik asit 4 mg (N=86)	% 45.3 (p=0.104)*	% 82.6 (p=0.005)*	% 88.4 (p=0.002)*
Zoledronik asit 8 mg (N=90)	% 55.6 (p=0.021)*	% 83.3 (p=0.010)*	% 86.7 (p=0.015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	% 33.3	% 63.6	% 69.7

\*p-değerleri pamidronattan istatistiksel üstünlüğü temsil eder

Normokalsemiye kadar geçen medyan süre 4 gündü. 10. günde yanıt oranı pamidronat 90 mg ile %70 iken Zoledronik asit tedavi grubunda %87-88 idi. Nükse (albümin-düzeltilmiş serum kalsiyumunun  $\geq 2.9$  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 gündü. Sonuçlar, nükse kadar geçen sürede her iki Zoledronik asit dozunun da istatistiksel olarak pamidronat 90 mg'dan üstün olduğunu gösterdi. İki Zoledronik asit dozu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi bulunan hastalarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, üç tedavi grubu arasındaki (zoledronik asit 4 mg ve 8 mg ve pamidronat 90 mg) genel güvenilirlik profili, tip ve şiddet açısından benzer olmuştur.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Zoledronik asit monohidrat, beyaz, kristal, kokusuz bir tozudur. 0.1 M sodyum hidroksitte çözünür; suda ve 0.1 M hidroklorik asitte az çözünür; etanol ve metanolde hemen hemen hiç çözünmez.

### Emilim:

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

Zoledronik asit infüzyonuna başladıktan sonra, ilacın plazma konsantrasyonları hızla artmış, infüzyon periyodu sonunda doruk seviyelere ulaşmış, ardından 4 saat sonra doruk seviyenin  $< \%10$  una ve 24 saat sonra  $< \%1$  ine inecek şekilde hızlı bir azalma göstermiştir. Daha sonra 28. günde ikinci ilaç infüzyonu uygulanıncaya kadar doruk düzeyinin  $\%0.1$  ini aşmayacak şekilde oldukça düşük bir konsantrasyonda uzun bir süre seyretmiştir.

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

Zoledronik asit metabolize olmaz ve değişmeden böbrekten atılır. İlk 24 saatte, uygulanan dozun  $\%39 \pm 16$ 'sı idrarda bulunur, kalanı ise başlıca kemik dokuya bağlanır. Kemik dokusundan çok yavaş bir şekilde sistemik dolaşıma geri serbestlenir ve böbrekten atılır. Toplam vücut klerensi  $5.04 \pm 2.5$  litre/saattir, dozdan bağımsızdır, cinsiyet, yaş, ırk ve vücut ağırlığından etkilenmez.

### Eliminasyon:

İntravenöz uygulanan zoledronik asit trifazik olarak elimine edilir:  $t_{1/2\alpha}$  0.24 ve  $t_{1/2\beta}$  1.87 saatlik yarı ömürleri ile, sistemik dolaşımdan hızlı bifazik kaybolma ve bunu izleyen  $t_{1/2\gamma}$  146 saatlik terminal eliminasyon yarı ömrü ile uzun eliminasyon evresi. Her 28 günde bir verilen ilacın tekrarlanan dozlarından sonra ilaç birikimi olmamıştır.

### Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

İnfüzyon süresinin artırılması, infüzyon sonunda zoledronik asit konsantrasyonunda  $\%30$  azalmaya sebep olur, ancak plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı etkilemez.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### **Böbrek yetmezliği:**

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

### **Hiperkalsemi ya da Karaciğer yetmezliği:**

Hiperkalsemi olan hastalarda ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda zoledronik asidin farmakokinetik verileri mevcut değildir. Zoledronik asit insan P450 enzimlerini *in vitro* inhibe etmez, biyotransformasyon göstermez ve hayvan çalışmalarında uygulanan dozun % 3'ünden azı feçeste bulunur ki bu zoledronik asit farmakokinetiğinde karaciğer fonksiyonunun geçerli bir rolü olmadığını gösterir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

### **Akut toksisite**

Ölümcül olmayan en yüksek tek intravenöz doz farelerde 10 mg/kg vücut ağırlığı, sıçanlarda 0.6 mg/kg olmuştur.

### **Subkronik ve kronik toksisite**

Zoledronik asit sıçanlara subkutan, köpeklere intravenöz olarak 4 hafta boyunca günde 0.02 mg/kg a kadar dozlarda uygulandığında iyi tolere edilmiştir. Sıçanlara 0.001 mg/kg/gün subkutan ve köpeklere 0.005 mg/kg/gün intravenöz 52 haftaya kadar uygulama da iyi tolere edilmiştir.

### **Üreme toksisitesi**

Zoledronik asit, sıçanda 0.2 mg/kg'a eşit ve üzerindeki subkutan dozlarda teratojeniktir. Tavşanda teratojenite ya da fetotoksosite 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.

### **Lokal tolerans**

Tavşandaki lokal tolerans testleri, intravenöz uygulamanın iyi tolere edildiğini göstermiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E421)

Sodyum sitrat dihidrat

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Polivinilklorür, polietilen ve polipropilenden (önceden % 0.9 a/h (ağırlık/hacim) sodyum klorür çözeltisi veya % 5 a/h glukoz çözeltisi ile doldurulmuş) yapılan çeşitli tipte infüzyon torbaları ve infüzyon setleri ile ve cam şişeler ile yapılan çalışmalarda, zoledronik asit ile geçimsizlik saptanmamıştır.

Muhtemel geçimsizlikleri önlemek için, KALİKSİR konsantr e çözeltisi % 0.9 a/h sodyum klorür çözeltisi veya % 5 a/h glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

KALİKSİR konsantr e çözeltisi, kalsiyum ya da Ringer Laktat çözeltisi gibi iki değerlikli kation içeren diğ er infüzyon solüsyonları ile karıştırılmamalıdır ve diğ er tüm ilaçlardan ayrı olarak, tek bir kerede, tek bir intravenöz solüsyon şeklinde uygulanmalıdır.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonu 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

100 ml serum fizyolojik veya % 5 a/h glukoz çözeltisi ile seyreltilen KALİKSİR 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 bakımı üstlenen kişinin sorumluluğundadır. Seyreltilmesi, 2 ila 8°C de buzdolabında muhafaza edilmesi ve uygulamanın bitimine kadar geçen toplam sürenin 24 saati aşmaması gerekir.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

8 mL Tip I şeffaf cam flakon, teflon kaplı kauçuk tıpa, flip-off kapak ve karton kutu. KALİKSİR 4 mg/5 mL İnfüzyon İçin Konsantr e Çözelti İçeren Flakon 1 flakon içeren ambalajlarda piyasaya sunulmuştur.

### 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğ er özel önlemler

KALİKSİR 4 mg/5 mL İnfüzyon İçin Konsantr e Çözelti İçeren Flakon sadece intravenöz uygulama içindir. Uygulamadan önce, bir flakondaki 5.0 ml veya ihtiyaç duyulan hacim konsantr e çözelti 100 ml kalsiyum içermeyen infüzyon çözeltisi (%0.9 a/h sodyum klorür çözeltisi veya %5 a/h glukoz çözeltisi) ile seyreltilir. Buzdolabında muhafaza edildiği takdirde, uygulamadan önce çözeltinin oda sıcaklığına erişmesi için bir süre bekletilmelidir. Ayrıca bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli.

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

## 7. RUHSAT SAHİBİ

**Adı** : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.  
**Adresi** : Büyükdere Cad. 34398 Maslak – İSTANBUL  
**Tel** : (212) 285 26 70  
**Faks** : (212) 285 01 81

## 8. RUHSAT NUMARASI

232/15

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

