

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOMEBON 4 mg / 5 ml I.V. İnfüzyon için Konsantre Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir 5 ml'lik kullanıma hazır şırıngada:

Etkin madde:

Zoledronik asit..... 4 mg (4,264 mg zoledronik asit monohidrat)

Yardımcı madde(ler):

Sodyum sitrat.....24 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

I.V. İnfüzyona uygun çözelti içeren kullanıma hazır şırınga
Plastik şırıngada renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olaylar (patolojik kırıklar, omurilik sıkışması, radyasyon tedavisi, kemiğe cerrahi müdahale veya hiperkalsemi)'in önlenmesi
- [Multipl miyelomun osteolitik lezyonlarının tedavisinde](#)
- Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği sürece aşağıdaki dozlarda uygulanır:

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi ve [Multipl miyelomun osteolitik lezyonlarının tedavisinde](#)

Erişkinler ve yaşlılar

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesinde [ve multipl miyelomun osteolitik lezyonlarının tedavisinde](#) önerilen doz, 4 mg zoledronik asittir. Konsantre çözelti, 100 ml % 0.9 sodyum klorür veya % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmeli ve her 3-4 haftada bir en az 15 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Aynı zamanda hastalara günde 500 mg oral kalsiyum ve 400 IU vitamin D desteği yapılmalıdır.

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi

Erişkinler ve yaşlılar

Hiperkalsemide önerilen doz (albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu ≥ 12 mg/dL veya 3 mmol/L) 4 mg zoledronik asittir. Konsantre çözelti, 100 ml % 0.9 sodyum klorür veya % 5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmeli ve her 3-4 haftada bir en az 15 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Zoledronik asit uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra hastaların yeteri kadar hidrate olması sağlanmalıdır.

Uygulama şekli:

ZOMEBON sadece intravenöz uygulama içindir.

İnfüzyon için konsantre zoledronik asit içeren şırınga (4 mg zoledronik asit) 5 ml çözelti içerirler. Uygulamadan önce, bir şırıngadaki 5 ml çözelti, %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltisi ile 100 mL'ye seyreltilmelidir.

İnfüzyon çözeltisi ile seyreltilen çözelti kullanılmayacaksa, mikrobiyolojik olarak koruma için buzdolabında 2°C-8°C (36°F-46°F) arasında saklanmalıdır.

Buzdolabında saklanmış olan çözeltinin uygulamadan önce oda sıcaklığına gelmesi beklenmelidir. Seyreltme, buzdolabında saklanma ve uygulama arasındaki süre 24 saati geçmemelidir.

Zoledronik asit laktatlı ringer çözeltisi gibi kalsiyum içeren çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Ayrı bir i.v. infüzyon şeklinde ve diğer ilaçlardan farklı bir damar yolundan verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisi

Maligniteye bağlı hiperkalsemi ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ZOMEBON tedavisi yalnızca bu tedavinin riskleri ve faydaları değerlendirildikten sonra düşünülmelidir. Serum kreatinin düzeyi > 400 $\mu\text{mol/L}$ ya da > 4.5 mg/dL olan hastalar klinik çalışmalara alınmamıştır. Maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (serum kreatini < 400 $\mu\text{mol/L}$ ya da < 4.5 mg/dL) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Kemik tutulumu olan ileri evre kanserli hastalarda iskeletle ilişkili olayların önlenmesi [ve multipl miyelomun osteolitik lezyonlarının tedavisinde](#)

Multiple miyeloması ya da solid tümörlerin metastatik kemik lezyonları olan hastalarda ZOMEBON tedavisine başlanırken, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klerens

ölçülmelidir. Tedaviye başlamadan önce kreatinin klerensi < 30 ml/dak. olarak saptanmış ciddi böbrek yetmezliği olan hastalara ZOMEBON verilmesi önerilmemektedir.

Kemik metastazları olan ve tedavinin başlatılmasından önce hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-60 mL/dak.) olan hastalarda aşağıdaki ZOMEBON dozlarının kullanılması önerilir:

<u>Başlangıçtaki kreatinin klerensi (mL/dak.)</u>	<u>Önerilen ZOMEBON dozu</u>
> 60	4.0 mg
50-60	3.5 mg*
40-49	3.3 mg*
30-39	3.0 mg*

* Dozlar, hedef EAA değerinin 0.66 (mg.saat/L) (kreatinin klerensi 75 mL/dak.) olduğu öngörülerek hesaplanmıştır. Dozun böbrek yetmezliği olan hastalarda azaltılmasıyla elde edilecek EAA değerinin kreatinin klerensi 75 mL/dak. olan hastalardaki ile aynı olması beklenmektedir.

Tedavinin başlangıcını takiben, böbrek fonksiyonları izlenmeli ve her ZOMEBON dozundan önce serum kreatinin düzeyi ölçülmeli, eğer böbrek fonksiyonu kötüleşiyorsa, tedavi durdurulmalıdır.

Böbrek fonksiyonların kötüleşmesi aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:

- 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

Yapılan klinik çalışmalarda zoledronik asit tedavisine kreatinin düzeyi başlangıç değerinin %10 az veya fazlası arasındaki bir değere döndüğünde tekrar devam edilmiştir.

ZOMEBON tedavisine tedavinin kesintiye uğramasından önceki dozla devam edilmelidir.

Düşük doz ZOMEBON dozlarının hazırlanması:

Gereken hacimde konsantre çözeltiyi çekin veya şırıngadan hacmi aseptik olarak steril bir kaba aktarın ve gereken hacmi ayırın.

4,4 ml 3.5 mg'lık doz için
4,1 ml 3.3 mg'lık doz için
3,8 ml 3.0 mg'lık doz için

Çekilen miktardaki konsantre çözelti, 100 ml steril % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ya da % 5 glikoz çözeltisi kullanılarak seyreltilmelidir. Doz, en az 15 dakika tek bir infüzyon şeklinde verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği durumlarında zoledronik asit kullanımına ilişkin veri kısıtlıdır ve bu konuda güvenli yol göstermek için yeterli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Zoledronik asidin pediyatrik hastalarda güvenilirliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

ZOMEBON yaşlı hastalarda pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ZOMEBON, gebelik ve emzirmede ve zoledronik aside, diğer bifosfonatlara veya formüldeki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar, ZOMEBON uygulamasından önce yeterince hidrate olmaları açısından değerlendirilmelidir.

Hiperkalsemi durumlarında standart olarak değerlendirilen serum kalsiyum, fosfat, magnezyum ve kreatinin düzeyi gibi metabolik parametreler, zoledronik asit tedavisinin başlangıcından itibaren izlenmelidir. Hipokalsemi, hipofosfatemide veya hipomagnezemi geliştiğinde kısa süreli destekleyici tedavi gerekebilir. Maligniteye bağlı hiperkalsemi durumlarında zoledronik asit tedavisinden önce mutlaka yeterli hidrasyon yapılmalıdır.

Böbrek fonksiyonlarında klinik açıdan yetmezliğe ilerleyebilecek kötüleşme riski nedeniyle zoledronik asidin tek bir dozu 4 mg'ı geçmemeli ve infüzyon süresi 15 dakikanın altında olmamalıdır.

Zoledronik asit dahil olmak üzere bütün bifosfonatlarla böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve muhtemel böbrek yetmezliği sonucu böbrek toksisitesi ortaya çıkabilir. Klinik çalışmalarda 5 dakikalık infüzyon ile zoledronik asit uygulanan hastalarda renal kötüleşme (serum kreatininde artış) riskinin aynı dozu 15 dakikalık infüzyon alanlara göre anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, 15 dakikalık infüzyonla uygulansa bile 8 mg zoledronik asit dozu uygulanan hastalarda böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve böbrek yetmezliği riskinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Başlangıçtaki kreatinin değerinin yüksek oluşu ve bifosfonatlarla çok sayıda tedavi siklusu uygulanmış olması da bu riskin artmasında rol oynayan faktörlerdir.

Zoledronik asit uygulanan hastalarda her uygulamadan önce serum kreatinin ölçümü yapılmalıdır. Maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan ve böbrek fonksiyonları kötüleşmiş hastalarda tedaviye devamın yarar /risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği ile birlikte kemik metastazları olan hastalarda tedaviye başlandığında, daha düşük ZOMEBON dozlarının kullanılması önerilir. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları kötüleşen hastalarda ZOMEBON tedavisine ancak serum kreatinin düzeyleri başlangıç değerinden en fazla % 10 yüksek olması beklendikten sonra başlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalardaki klinik veriler sınırlı olduğundan bu hasta grubu için spesifik öneriler vermek mümkün değildir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda aşırı hidrasyondan sakınılmalıdır.
Pediatrik hastalarda zoledronik asitin etkinlik ve güvenilirliği gösterilmemiştir.

ZOMBON dahil bifosfonat tedavisi alan kanserli hastalarda çene kemiğinde osteonekroz bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu ayrıca kemoterapi ve kortikosteroid de alan hastalardır. Bildirilen vakaların önemli kısmı diş çekimi gibi dental işlemlerle ilişkilendirilmiştir. Bir çok hastada osteomyelit de dahil lokal infeksiyon semptomları görülmüştür.

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

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

Bifosfonat tedavisi alan hastalarda, ciddi ve genellikle kemik, eklem ve /veya kas ağrısı bildirilmiştir. Ancak böyle raporlar seyrekdir. Semptomların başlaması, tedaviye başladıktan 1 gün ya da birkaç ay sonra olabilir. Hastaların çoğunda tedavinin kesilmesi ile semptomlarda düzelme görülür.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez. Bu miktar, düşük sodyum veya kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için bir risk oluşturmaz.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zoledronik asidin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %56'dır, CYP450 enzimlerini inhibe etmez ve idrarla değişmeden atılır.

Bifosfonatlarla aminoglikozidler birlikte uzun süre uygulandıklarında serum kalsiyum düzeyinin azalması açısından aditif bir etki oluşabileceği ve buna bağlı olarak gerekenden daha düşük serum kalsiyum düzeyine yol açılabileceği göz önüne alınarak dikkatli olunmalıdır.

Hipokalsemi riski artışından dolayı kıvrım diüretikleriyle birlikte kullanım sırasında dikkatli olunmalıdır.

Zoledronik asit, nefrotoksisite riski olan ilaçlarla birlikte kullanılırken de dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Multipl miyeloma hastalarında, zoledronik asit ve talidomid birlikte kullanıldığında renal disfonksiyon riski artabilir.

Pediatrik popülasyon:

Zoledronik asidin pediatrik hastalarda güvenilirliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ZOMEBON'un gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda zolendronik asit kullanımı ile yeterli veri bulunmamaktadır. Zolendronik asit ile yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir. İnsanlardaki potansiyel riskleri bilinmemektedir. ZOMEBON gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Zoledronik asit tedavisi sırasında gebe kalan kadınlar fetusta oluşabilecek olası zarar konusunda bilgilendirilmelidir. Gebe kalma olasılığı olan kadınlar zoledronik asit tedavisi sırasında gebelikten kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Zoledronik asidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Zoledronik asit uzun bir dönemde kemiğe bağlandığından emziren annelere uygulamaktan kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yapılan çalışmalarda bifosfonatların hayvanlarda fetal hasara neden olduğu görülmüştür. Bir kadın bifosfonat tedavisinin tamamlanmasından sonra gebe kalırsa teorik olarak fetal hasar (iskelet ile ilgili veya diğer anormallikler) riski vardır. Bakınız bölüm 5.3.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Zoledronik asidin araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Zoledronik asit ile gözlenen istenmeyen reaksiyonlar genellikle hafif ve geçici olup diğer bifosfonatlar ile görülenlere benzerdir ve çoğu vakada özel bir tedavi gerektirmeksizin 24-48 saat içerisinde düzelir.

İntravenöz uygulama ile en sık grip benzeri bir sendrom ortaya çıkmış, hastaların yaklaşık % 9'unda kemik ağrısı, ateş, yorgunluk ve rigor ile seyreden bu durum saptanmıştır. Hastaların yaklaşık % 3'ünde nadir artralji ve miyalji vakaları bildirilmiştir. İntravenöz infüzyondan sonra bulantı ve kusma gibi sindirim sistemi reaksiyonları bildirilmiştir. Nadir olarak infüzyon bölgesinde kızarıklık veya şişlik ve/veya ağrı gibi lokal reaksiyonlar görülebilir.

Zolendronik asit ile tedavi edilen hastaların % 1.5'inde anoreksi bildirilmiştir.

Zoledronik asit tedavisinden sonra nadir olarak döküntü, kaşıntı ve göğüs ağrısı bildirilmiştir. Diğer bifosfonatlarda olduğu gibi konjonktivit ve hipomagnezemi gelişebildiği de bildirilmektedir.

Zoledronik asit ile yapılan klinik çalışmalarda serum kreatinin, kalsiyum, fosfor ve magnezyum seviyelerinde 3. ve 4. derece laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir.

Daha çok kronik zoledronik asit tedavisi uygulanan klinik çalışmalarda bildirilmiş olan istenmeyen ilaç reaksiyonları aşağıdadır.

Sıklık ölçüğü : çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$), çok seyrek ($\leq 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Trombositopeni, lökopeni

Seyrek: Pansitopeni.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Seyrek: Anjiyonörotik ödem.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

Seyrek: Konfüzyon.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi, tat alma bozuklukları, hipoestezi, hiperestezi, tremor.

Göz bozuklukları

Yaygın: Konjonktivit

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Çok seyrek: Üveit, episklerit

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Bradikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı, kusma, anoreksi

Yaygın olmayan: İshal, kabızlık, karın ağrısı, dispepsi, stomatit, ağız kuruluğu.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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 ağrı

Yaygın olmayan: Kas krampları.

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın: Böbrek bozukluğu

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Asteni, periferik ödem, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, irritasyon, şişme ve 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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Zoledronik asidin akut olarak doz aşımı ile ilgili bir deneyim yoktur. Klinik çalışmalarda 5 dakika içinde 32 mg zoledronik asit alan iki hastada klinik veya laboratuvar toksisitesi görülmemiştir.

Doz aşımı klinik olarak anlamlı hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemiye neden olabilir. Bu durumlar sırasıyla kalsiyum glukonat, potasyum veya sodyum fosfat ve magnezyum sülfat ile düzeltilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : Kemik hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçlar. Bifosfonatlar

ATC kodu : M05BA08

Zoledronik asit (zoledronat olarak da bilinir) intravenöz yoldan uygulanan azotlu heterosiklik, üçüncü kuşak olarak kabul edilen bir bifosfonattır. Zoledronik asit bilinen en güçlü osteoklastik kemik rezorpsiyonu inhibitörlerinden biridir.

Zoledronik asitin kemik rezorpsiyonunu önleme mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Osteoklast aktivitesini değiştirerek ve normal endojen ve tümöre bağlı kemik degradasyon mediyatörlerini inhibe eder.

Hayvanlar üzerinde yapılan uzun süreli çalışmaları, zoledronik asitin kemik rezorpsiyonunu, kemiğin formasyon, mineralizasyon veya mekanik özelliklerini olumsuz etkilemeden inhibe ettiğini göstermiştir.

Zoledronik asit, kemik rezorpsiyonunun çok güçlü bir inhibitörü olmakla birlikte, metastatik kemik hastalığının tedavisinde genel etkinliğini oluşturan çeşitli antitümör özelliklerine de sahiptir. Yapılan prelinik çalışmalar aşağıdaki özellikleri ortaya koymuştur:

In vivo: Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun kemik iliğindeki mikroortamın tümör büyümesine daha az uygun hale getirecek şekilde inhibisyonu, anti-anjiyonik aktivite ve ağrıya karşı aktivite.

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

Maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan hastaların katıldığı çalışmalarda zoledronik asit tek dozla serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini azaltmış ve idrarla kalsiyum ve fosfor atılmasını arttırmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kanserli ve kemik metastazlı 64 hastada yapılan çalışmada tek veya çoklu dozda 28 günde bir 5 veya 15 dakikalık infüzyonlarla 2, 4, 8 veya 16 mg zoledronik asit uygulanmış ve takip eden farmakokinetik veriler ortaya konmuştur:

Emilim:

İnfüzyona 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 inerek hızlı bir azalma göstermiştir. Takip eden süreçte 28. günde ikinci infüzyon başlatılıncaya kadar doruk seviyelerinin %0.1 ini aşmayan konsantrasyonlarda bulunmuştur.

Dağılım:

Zoledronik asidin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 22 dir ve zoledronik asit konsantrasyonuna bağımlı değildir.

Zoledronik asit in vitro olarak insan P450 enzimlerini inhibe etmez.

Biyotransformasyon:

Zoledronik asit metabolize olmadan böbreklerden atılır.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulanan zoledronik asit trifazik olarak elimine edilir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 146 saattir. Uygulanan dozun %39 ± 16'sı ilk 24 saatte idrarda bulunur. Kalan bölüm ise başlıca kemik dokusuna bağlanır. Kemik dokusundan çok yavaş olarak sistemik dolaşıma geri salınır ve böbreklerden atılır. Toplam vücut klirensi 5.04 ± 2.5 L/saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

2-16 mg zoledronik asit için plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA_{0-24saat}) dozla orantılı bulunmuştur.

Her 28 günde bir ilacın tekrarlanan dozlarından sonra ilaç birikimi olmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde farmakokinetik değerlendirmesi için klinik çalışma mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif böbrek bozukluğu olan hastaların plazma EAA değerlerinde ortalama %15 lik artış belirlenmiştir.

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastaların plazma EAA değerlerinde ise ortalama %43 artış gözlenmiştir.

Ağır böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30 mL/dak) zoledronik asit ile ilgili farmakokinetik veri azdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

38 ile 84 yaşlar arasındaki kanser ve kemik metastazı olan hastalarda zoledronik asidin farmakokinetik özelliklerinde yaşa bağlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Zoledronik asit halen klinikte kullanılmakta olan bir ajandır.

Daha önceden yapılmış olan prelinik çalışmalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Karsinojenez, mutajenez, fertilité üzerine etkiler:

Karsinojenez:

Fare ve sıçanlarda standart yaşam süresi karsinojenisite biyolojik deneyleri yapılmıştır. Farelere zoledronik asidin 0.1, 0.5 veya 2.0 mg/kg gün oral dozları verilmiştir. Tedavi gruplarının hepsinde dişi ve erkeklerin Harderian bezi adenomların insidansında artış olmuştur (relatif vücut alanı mukayesesine dayalı olarak 4 mg'lık i.v. insan dozundan ≥ 0.002 kat dozlarda). Sıçanlara zoledronik asidin 0.1, 0.5 veya 2.0 mg/kg/gün oral dozları verilmiştir. Tümörlerin insidansında artış gözlenmemiştir (relatif vücut alanı mukayesesine dayalı olarak 4 mg'lık i.v. insan dozundan ≤ 0.002 kat dozlarda).

Mutajenez:

Zoledronik asit Ames bakteriyel mutajenite testi, Chinese hamster ovaryum hücre testi veya Chinese hamster gen mutasyon testi ile metabolik aktivasyonlu veya aktivasyonsuz olarak genotoksik bulunmamıştır. Zoledronik asit in vivo sıçan mikronükleus deneyinde genotoksik bulunmamıştır.

Fertilite üzerine etkiler:

Dişi sıçanlara çiftleşmeden 15 gün önce başlayarak doğuma kadar devam ederek zoledronik asidin 0.01, 0.03 veya 0.1 mg/kg/gün subkütan dozları verilmiştir. Yüksek doz grubunda (EAA mukayesesine dayalı olarak 4 mg'lık i.v. insan dozunun sistemik değerinin 1.2 katındaki sistemik değerli) ovülasyonun inhibisyonunu ve gebe sıçan sayısındaki azalmayı kapsayan etkiler gözlenmiştir. Orta doz grubu (EAA mukayesesine dayalı olarak 4 mg'lık i.v. insan dozunun sistemik değerinin 0.2 katındaki sistemik değerli) ve yüksek doz grubunun her ikisinde pre-implantasyon kayıplarında artış ve implantasyonların ve yaşayan fetus sayısında düşüşü kapsayan etkiler gözlenmiştir.

Bifosfonatlar kemik matriksine dahil olurlar ve haftalar ve yılları kapsayan periyotlarda buradan kademeli olarak geri salınırlar. Yetişkin kemiğine bifosfonatın dahil olmasının ve buradan sistemik dolaşıma geri salınmasının kapsamı doğrudan kullanılan bifosfonatın toplam dozuna ve kullanım süresi ile ilişkilidir. İnsanlarda fetal risk hakkında veri olmamasına rağmen, bifosfonatlar hayvanlarda fetal hasara neden olurlar ve hayvanlardan elde edilen veri bifosfonatların fetal kemiğe alınmasının anne kemiğine alınmasından daha büyük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bir kadın bifosfonat tedavisinin tamamlanmasından sonra gebe kalırsa teorik olarak fetal hasar (iskelet ile ilgili veya diğer anormallikler) riski vardır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sodyum sitrat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Potansiyel geçimsizliklerden kaçınmak için ZOMEBON, % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ya da % 5 glikoz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

ZOMEBON, kalsiyum ya da laktat Ringer çözeltisi gibi iki değerlikli katyon içeren diğer infüzyon çözeltileri ile karıştırılmamalıdır ve ayrı bir infüzyon hattı ile tek bir infüzyon çözeltisi olarak uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Seyreltme işleminden sonra çözelti hemen kullanılmalıdır.

İnfüzyon çözeltisi ile seyreltilen çözelti kullanılmayacaksa, mikrobiyolojik olarak koruma için buzdolabında 2°C-8°C (36°F-46°F) arasında saklanmalıdır. Seyreltme, buzdolabında saklanma ve uygulama arasındaki süre 24 saati geçmemelidir.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

5 ml'lik infüzyonluk çözelti içeren plastik şırınga.

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

Uygulamadan önce bir ırıngadaki 5 ml çözelti, %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltisi ile 100 mL ye seyreltilir.

Seyreltilmemiş özelti buzdolabında bekletilmiş ise kullanılmadan önce oda sıcaklığına gelmesi için bekletilmelidir.

Kullanılmayan flakonlar “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No: 64-66

Üsküdar / İstanbul

Tel. : 216 492 57 08

Faks : 216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ