

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Multiflex ACLAVER 5 mg/100 mL IV infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Zoledronik asit monohidrat 5330 mg (mL başına 5 mg susuz zoledronik asite eşdeğer bazda)

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat 30,0 mg

Mannitol 4950 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Çözelti, steril, berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

ACLAVER,

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 ACLAVER infüzyonudur.

Yakın zamanda düşük travmaya bağlı kalça kırığı meydana gelmiş olan hastalarda, ACLAVER infüzyonunun kalça kırığının onarımından iki hafta ya da daha uzun bir süre sonra uygulanması önerilir (bkz. Bölüm 5.1).

Paget hastalığının tedavisi için, ACLAVER yalnızca kemikteki Paget hastalığının tedavisi konusunda deneyim sahibi hekimler tarafından reçete edilmelidir. Önerilen doz, 5 mg'lık tek bir intravenöz ACLAVER infüzyonudur.

Paget hastalığı tedavisinin tekrarlanması: Paget hastalığında ACLAVER 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 ACLAVER 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:

ACLAVER 5 mg/100 mL infüzyon çözeltisi, delikli bir infüzyon seti aracılığıyla intravenöz yoldan ve sabit bir infüzyon hızında uygulanır. İnfüzyon süresi 15 dakikadan daha kısa olmamalıdır. ACLAVER infüzyonu ile ilgili bilgi için, bkz. Bölüm 6.6.

Hastalar, ACLAVER verilmeden önce, gereken şekilde hidrate edilmiş olmalıdırlar. Bu, özellikle yaşlılarda ve diüretik tedavisi gören hastalarda önemlidir.

ACLAVER 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 ACLAVER uygulandıktan sonraki 10 gün süreyle sürdürülmesi özellikle tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.4).

Yakın zamanda kalça kırığı geçirmiş hastalarda, ilk ACLAVER uygulamasından önce oral yolla ya da intramüsküler yolla 50.000 ila 125.000 IU Vitamin D verilmesi önerilir.

ACLAVER uygulandıktan sonraki üç gün içinde ortaya çıkan doz sonrası belirtilerin insidansı, ACLAVER uygulandıktan kısa süre sonra parasetamol veya ibuprofen uygulanarak azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Kreatinin klerensi <35 mL/dakika olan hastalarda ACLAVER 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 ACLAVER kullanılması önerilmez.

Geriatrik 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 akut 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) ACLAVER 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 ya da ACLAVER uygulamasından sonra dehidratasyon oluşumu dahil diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda ACLAVER uygulamasını takiben böbrek fonksiyonunda bozukluk gözlenmiştir. Hastalarda tek bir ACLAVER 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 ACLAVER 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.
- ACLAVER, böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek diğer tıbbi ürünler ile bir arada verildiğinde dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).
- Hastalar, özellikle yaşlı ve diüretik tedavisi alanlar ACLAVER uygulamasından önce uygun şekilde hidrate edilmelidir.

- Tek bir ACLAVER dozu 5 mg'ı aşmamalıdır ve infüzyon süresi en az 15 dakika olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Önceden var olan hipokalsemi:

ACLAVER 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 ACLAVER infüzyonundan sonraki ilk 10 gün içerisinde maksimum düzeydedir (bkz. Bölüm 4.8).

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

ACLAVER dahil bifosfonat alan hastalarda, şiddetli ve bazen iş göremezliğe yol açan kemik, eklem ve/veya kas ağrısı seyrek olarak bildirilmiştir.

Çene osteonekrozu (ONJ):

Pazarlama sonrası koşullarda, osteoporoz için ACLAVER (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

radoterapisi

- 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 ameliyatlara 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 shaft 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.

ACLAYER 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:

ACLAYER uygulandıktan sonraki ilk üç gün içinde ortaya çıkan advers reaksiyonların insidansı, ACLAYER uygulandıktan kısa süre sonra parasetamol veya ibuprofen uygulanarak azaltılabilir

Etkin madde olarak zoledronik asit içeren başka ürünler de onkoloji endikasyonları için piyasada mevcuttur. ACLAYER 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 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

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. ACLAVER 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)

ACLAVER 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 yapılan çalışmalarda doğum kusurları dahil üreme üzerinde toksikolojik etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). ACLAVER'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkiler bulunmaktadır. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

ACLAVER, kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Zoledronik asitin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. ACLAVER, laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Zoledronik asit sıçanlarda parental ve F1 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 ACLAVER'in insanlarda fertilité 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. ACLAVER kullanımı esnasında araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Zoledronik asit'in birinci, ikinci ve üçüncü infüzyonu ardından doz sonrası belirtilerin 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 belirtilerin sıklığı, Zoledronik asit uygulandıktan sonraki 3 gün içinde ortaya çıkmıştır. Bu belirtilerin çoğu hafif- orta derecede etkilidir ve olay başladıktan sonraki 3 gün içinde ortadan kaybolmuştur. Doz sonrası semptomlar yaşayan hastaların yüzdesi, daha az sayıdaki bir çalışma grubunda daha düşük bulunmuştur (ilk, ikinci ve üçüncü infüzyondan sonra sırasıyla %19,5, %10,4, %10,7).

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.

ACLAVER ile ilişkili olduğundan şüphe duyulan advers reaksiyonlar; çok yaygın (>1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (> 1/1.000, <1/100); seyrek (> 1/1000, < 1/10.000); 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 lenfatik sistem 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 bozuklukları	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek	Hipokalsemi* İştah azalması Hipofosfatemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Uykusuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Baş ağrısı, baş dönmesi Letarji, parastezi, somnolans (uyku hali), tremor, senkop, tat bozukluğu
Göz hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Bilinmiyor**	Göz kızarıklığı Konjunktivit, 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 hastalıklar	Yaygın	Kas ağrısı, eklem ağrısı, kemik ağrısı, bel ağrısı, ekstremitte ağrısı
	Yaygın olmayan	Boyun ağrısı, kas-iskelet tutulması, eklem şişmesi, omuz ağrısı, kas spazmları, kas güçsüzlüğü, eklem katılığı kas-iskelet ağrısı, kas ve iskelete bağlı göğüs ağrısı, artrit
	Seyrek	Atipik subtrokanterik ve diyafizer femur kırıkları*** (bifosfanat sınıfı advers reaksiyonu)
	Çok seyrek	Dış kulak kanalının osteonekrozu (bifosfanat sınıfı advers reaksiyonu)
	Bilinmiyor**	Çene osteonekrozu
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Kan kreatinin artışı, pollaküri, proteinüri
	Bilinmiyor**	Renal bozukluk (Özellikle daha önceden böbrek rahatsızlığı olan veya eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanan, eş zamanlı diüretik tedavisi alan ya da ACLAVER uygulamasından sonra dehidratasyon oluşumu dahil ilave risk faktörleri taşıyan, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği dahil nadir böbrek bozukluğu vakaları kaydedilmiştir)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Ateş
	Yaygın	Grip benzeri belirtiler, titreme, yorgunluk, asteni, ağrı, keyifsizlik, infüzyon bölgesinde reaksiyon.
	Yaygın olmayan	Periferik ödem, susuzluk, akut faz reaksiyon, kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı
	Bilinmiyor**	Kusma, ateş ve diyare gibi doz sonrası belirtilerle ikincil dehidratasyon

Laboratuvar bulguları	Yaygın	C-reaktif protein artması
	Yaygın olmayan	Kanda kalsiyum azalması

Eşzamanlı olarak glukokortikosteroid kullanan hastalarda gözlemlenmiştir.

*Yalnızca Paget hastalığında yaygın. Hipokalsemi için ayrıca aşağıdaki metne bakınız.

**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.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı:

Atriyal fibrilasyon

HORIZON – Pivotal Kırık Çalışmasında [PFT] (bkz. bölüm 5.1), ACLAVER 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, ACLAVER 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 ACLAVER ile plasebo arasında karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur (sırasıyla %2,6 ve %2,1). Atriyal fibrilasyon ciddi advers olayları için toplu insidans, ACLAVER 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 çalışmada, 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'dan daha az) altında geçici asemptomatik kalsiyum düzeyleri gelişmiştir.

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 ölçülmedi ancak Zoledronik asit uygulaması öncesi hastaların çoğu vitamin D almıştı.

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 dokümanite edilmiş çoğul risk faktörlerine sahiptir. Nedensellik ilişkisi saptanamamış olmasına karşın, iyileşme süreci uzun sürebileceğinden dental cerrahiden sakınılması akılcıca bir davranış olacaktır (bkz. Bölüm 4.4). Geniş kapsamlı bir klinik çalışmada, 7736 hastadan ACLAVER ile tedavi edilen bir hastada ve plasebo verilen bir hastada çene osteonekrozu bildirilmiştir. Her iki olgu da iyileşmiştir. ONJ vakaları ACLAVER 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 bildirilmeleri 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: M05BA08

Etki mekanizması:

Zoledronik asit, azot içeren bifosfonatlar grubundadır ve öncelikli olarak kemik üzerinde etkilidir. Osteoklastın aracılık ettiği kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler:

Kemik üzerinde bifosfonatların seçici etkisi, mineralize kemiğe olan yüksek afinitelerine bağlıdır.

Osteoklastdaki zoledronik asitin asıl moleküler hedefi, enzim farnesil pirofosfat sentezidir. Zoledronik asitin uzun süren etkisi, onun farnesil pirofosfat (FPP) sentezinin aktif bölümüne olan yüksek bağlanma afinitesine ve kemik mineraline güçlü bağlanma afinitesine dayandırılabilir.

ACLAYER tedavisi sonrasında kemik döngüsü (turnover) hızı, yüksek olan post- menopozal 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 ACLAYER'in 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:

ACLAYER 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 ACLAVER 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 içinde 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 6 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 ACLAVER (N=82) ya da plasebo (N=70) grubundaki 152 postmenopozal hastaya yapılan iliak krest biyopsisinin histomorfometrik analizinde, kemik döngüsünde (turnover)% 63'lük azalma gösterilmiştir. ACLAVER ile tedavi edilen hastalarda osteomalasi, ilik fibrozu veya örgülü kemik oluşumu tespit edilmemiştir. Tetrasiklin etiketi ACLAVER alan hastalardan alınan 82 biyopsinin biri haricinde hepsinde görülmüştür. Mikrobilgisayarlı tomografi (µCT) analizi, ACLAVER ile tedavi edilen hastalarda plasebo grubuna kıyasla trabeküler kemik hacminin arttığı trabeküler kemik yapısının korunduğunu göstermiştir.

Kemik döngüsü (turnover) belirteçleri:

Kemiğe özgü alkalin 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 ACLAVER 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 premenopozal 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:

ACLAVER 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 azaltmıştır (tümü p<0,01).

Yakın zamanda meydana gelen bir kalça kırığından sonra artan kırık riski altında olan hastalarda osteoporoz tedavisindeki klinik etkililik (RFT: Yenilenen 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. ACLAVER, çalışma popülasyonundaki en azından 211 hastada doğrulanmış klinik kırıklar olana dek, yılda bir kez uygulanmıştır. D vitamini seviyeleri rutin olarak ölçülmesi 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) üzerindeki etki

HORIZON-RFT çalışmasında, Zoledronik asit tedavisi total kalça ve femur boynunda KMY'yi

plaseboya göre anlamlı düzeyde artırmıştır. 24. ayda Zoledronik asit tedavisi, 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 ACLAVER 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 ACLAVER ile tedavi edilen erkeklerde %7,5 olurken plasebo için %8,7 olmuştur.

Erkekler üzerinde yapılan bir çalışma çalışmada (CZOL446M2308 çalışmasında) da, yıllık ACLAVER 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

ACLAVER'in glukokortikoid kaynaklı osteoporozun tedavisi ve önlenmesindeki etkililiği ve güvenliliği $\geq 7,5$ 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 (yilda bir kez ACLAVER 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 ACLAVER 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 lomber 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 lomber omur ve femur boynunda ACLAVER 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, ACLAVER lomber 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, ACLAVER lomber 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 ACLAVER ile tedavi edilen hastalarda 8 iken risedronat ile tedavi edilen hastalarda 7 olmuştur ($p=0,8055$).

Paget kemik hastalığı tedavisinde klinik etkililik:

ACLAVER 30 yaş üzeri, tanıları radyolojik olarak doğrulanmış, hafif-orta Paget kemik hastalığı olan, ort. kemik alkali 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 ACLAVER 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 ACLAVER 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 pediatrik 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 ACLAVER 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 asitin tekli ve çoklu 5 ve 15 dakikalık infüzyonlarının uygulanmasını takip eden farmakokinetik veriler doza bağımlı bulunmuştur.

Emilim:

Zoledronik asit infüzyonu başladıktan 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 yüksek 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: $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ve $t_{1/2\beta}$ 1,87 saatlik yarılanma ömrü ile sistemik dolaşımdan hızlı bifazik kaybolma ve bunu takiben terminal yarılanma ömrü $t_{1/2\gamma}$ 146 saat olan uzun süreli eliminasyon fazı. Her 28 günde bir verilen çoklu dozdan sonra plazmada etkin madde birikimi gözlenmemiştir. Erken dağılım fazların (yukarıdaki $t_{1/2}$ değerlerine sahip alfa ve beta fazları) tahminen kemiklere hızlı alım ve böbrekler yoluyla atılımı temsil etmektedir. İlk 24 saatte uygulanan dozun $\%39 \pm 16$ '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 $5,04 \pm 2,5$ 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 $\%75 \pm 33$ '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 ($Cl_{cr} = 50-80$ mL/dakika) ve orta ($Cl_{cr} = 30-50$ 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.

Geriatrik 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 güvenlik 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:

Bolus parenteral çalışmalarında, sıçanlara subkutan ve köpeklere intravenöz olmak üzere 4 hafta süreyle her gün 0,02 mg/kg'a varan dozlarda uygulanan zoledronik aside iyi tolere edilmiştir. 52 hafta süreyle her 2-3 günde bir sıçanlara subkutan 0,001 mg/kg/gün ve köpeklere intravenöz 0,005 mg/kg yapılan uygulamaya da iyi tolere edilmiştir. İntravenöz infüzyon çalışmalarında, sıçanlarda 3 günlük aralıklar ile 6 infüzyonda 0,6 mg/kg'a varan dozlarda (klinik dozun 6 katı) renal tolerabilite gözlenirken, köpeklerde 2-3 hafta aralıklarla 5 infüzyonda 0,25 mg/kg (klinik dozun 7 katı) dozlara köpekler iyi tolere etmiştir.

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. $\geq 0,2$ mg/kg dozda sıçanlarda teratojenik etki gösterilmiştir ve bunun dışı vurumu eksternal, visceral 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 asitin mutajenik etkisi bulunmamıştır ve karsinojenite testleri karsinojenik potansiyel ile ilgili herhangi bir kanıt açığa çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sodyum sitrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ACLAYER infüzyon çözeltisi, kalsiyum içeren çözeltiler ile temas etmemelidir.

ACLAYER diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı ya da intravenöz yolla birlikte verilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış torbaları 25 °C 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, 2-8 °C’de bekletilmesi uygundur.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Multiflex ACLAYER 5 mg/100 mL I.V. İnfüzyon Çözeltisi, 100 mililitrelik non-PVC torba ambalajlanmaktadır.

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

Tek bir uygulama içindir.

ACLAYER 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, asepti 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

HAVER FARMA İLAÇ A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52/2/1

Beykoz/İSTANBUL

Tel: 0216 324 38 38

Faks: 0216 317 04 98

8. RUHSAT NUMARASI

2018/322

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 28.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-