

کلاستوز[®] ۵

زولدرونیک اسید

زولدرونیک اسید ۵ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر
محلول جهت انفوزیون وریدی

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه
راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف کلاستوز® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع ترین سوالات در مورد داروی کلاستوز® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای کسب اطلاعات بیشتر می توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com بخش راهنمای بیماران مراجعه فرمایید.



کلاستوز® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما کلاستوز® و نام ژنریک آن زولدرونیک اسید است. کلاستوز® به دسته‌ای از داروها با نام "بیس فسفونات‌ها" تعلق دارد. این دارو موجب افزایش تراکم استخوان شده و خطر شکستگی استخوان لگن و ستون مهره را کاهش می‌دهد.

کلاستوز® در دوز ۵ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر موجود می‌باشد.

هر ۱ میلی لیتر از محلول تزریقی کلاستوز® حاوی ۰/۰۵ میلی گرم زولدرونیک اسید است.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از مانیتول و سدیم سترات استفاده شده است.



کلاستوز® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

محلول آماده تزریق کلاستوز® در درمان پوکی استخوان مردان و زنان بعد از سن یائسگی و نیز در پیشگیری از پوکی استخوان در افرادی که داروهای گلوکوکورتیکوئیدی مصرف می‌کنند، تجویز

می‌شود. کلاستوز® در درمان بیماران مبتلا به بیماری پاژه (نوعی بیماری استخوانی) نیز به کار می‌رود.

مصرف کلاستوز® در کودکان تایید نشده است.



چه افرادی نباید کلاستوز® را دریافت کنند؟

داروی کلاستوز® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به زولدرونیک اسید و یا سایر اجزای سازنده کلاستوز® داشته‌اید؛
- اگر در گذشته سابقه حساسیت به سایر داروهای هم‌خانواده زولدرونیک اسید نظیر آلندرونیت، رزیدرونیت، پامیدرونیت و یا ایباندرونیت داشته‌اید؛
- اگر مبتلا به نارسایی شدید کلیه هستید؛

در صورتی که در مورد ابتلا به هر یک از موارد فوق شک دارید، از پزشک یا داروساز خود در این زمینه سوال کنید.



قبل از دریافت داروی کلاستوز® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر به داروی کلاستوز® و یا اجزای سازنده این دارو حساسیت دارید؛
- اگر به سایر داروهای هم خانواده کلاستوز® نظیر آلدرونیت، رزیدرونیت، پامیدرونیت و یا ایباندرونیت حساسیت دارید؛
- اگر سابقه حساسیت به داروهای دیگر، مواد غذایی، رنگ، و یا هر ماده دیگری دارید؛
- اگر باردار هستید و یا احتمال می دهید که باردار باشید. مصرف این دارو می تواند موجب آسیب به جنین شود؛
- اگر به نوزاد خود شیر می دهید و یا قصد این کار را دارید؛
- اگر سطح کلسیم خون شما بسیار پایین است؛
- اگر به بیماری های کلیوی مبتلا هستید؛
- اگر دچار اختلال سوء جذب (عدم توانایی جذب مواد غذایی) هستید؛



ایمنی مصرف کلاستوز® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

- اگر در طی جراحی بخشی از روده شما برداشته شده است؛
 - اگر سابقه جراحی غده تیروئید یا پاراتیروئید را داشته اید؛
 - اگر به آسم حساس به آسپیرین مبتلا هستید یا به عبارت دیگر اگر به دنبال مصرف آسپیرین دچار حملات تنگی نفس می شوید؛
 - اگر قصد انجام مداخلات دندانپزشکی (نظیر کشیدن دندان یا جراحی های دهان) را دارید؛
 - اگر قبلا داروی زوبیس® یا سایر داروهای حاوی زولدرونیک اسید را دریافت کرده اید؛
 - اگر در حال مصرف داروهای مدر (نظیر فورزماید) هستید؛
 - اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه ای، داروهای بدون نسخه، مکمل های گیاهی یا ویتامین ها هستید؛
- در صورتی که باردار هستید، استفاده از داروی کلاستوز® برای شما توصیه نمی شود. این دارو ممکن

است موجب تغییرات سطح کلسیم خون در جنین شود. هم چنین اگر در سنین باروری قرار دارید، توصیه می‌شود از روش مناسبی جهت پیشگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

کلاستوز® وارد شیر مادر شده و ممکن است موجب آسیب به نوزاد شیرخوار شود. لذا مصرف آن در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.

نپا آیا کلاستوز® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا کلاستوز® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

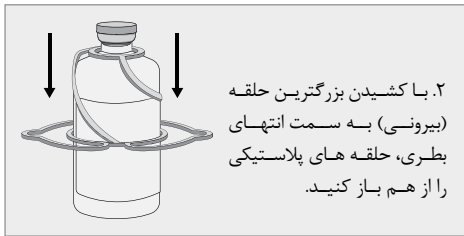
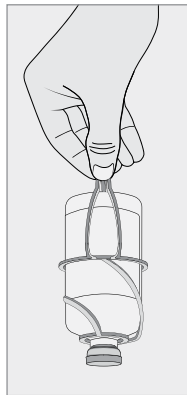
به طور مثال کلاستوز® با آمینوگلیکوزیدها، دفرآزپروکس، برخی از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

مانند برخی از مسکن‌ها، مکمل‌های حاوی فسفات و مهارکننده‌های پمپ پروتون تداخل دارد.

محلول تزریقی کلاستوز® چگونه تجویز می‌شود؟ 

کلاستوز® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می‌شود. این دارو به صورت تزریق داخل رگ در طی زمان مشخصی (انفوزیون) تجویز می‌شود. انفوزیون دارو حداقل ۱۵ دقیقه به طول می‌انجامد.

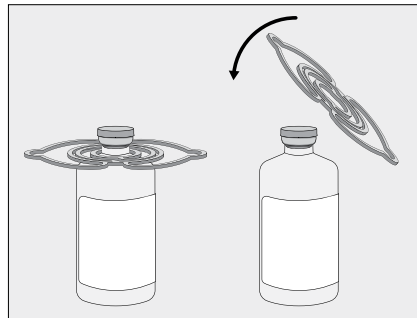
طبق صلاحدید پزشک معالج، ممکن است همزمان با کلاستوز® داروهای دیگری نظیر استامینوفن دریافت نمایید.



۲. با کشیدن بزرگترین حلقه (بیرونی) به سمت انتهای بطری، حلقه های پلاستیکی را از هم باز کنید.

۳. پس از محکم شدن ویال داخل آویز، ویال را برعکس کرده و از محل مشخص شده از پایه سرم آویزان کنید.

راهنمای نحوه استفاده از آویز پلاستیکی داروی کلاستوز



۱. جهت استفاده از آویز پلاستیکی کوچکترین حلقه (داخلی) را دور گردن بطری داروی کلاستوز قرار دهید.

دوز کلاستوز® جهت درمان چقدر است؟



دوز دارو بسته به نوع بیماری و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک معالج بر اساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد. معمولاً کلاستوز® بصورت ۵ میلی گرم در هر بار انفوزیون تجویز می‌شود.

فواصل تجویز و طول دوره درمان با کلاستوز® چگونه است؟



فواصل تجویز دارو توسط پزشک تعیین می‌شود. در درمان پوکی استخوان معمولاً کلاستوز® بصورت یک بار در سال تجویز می‌گردد. دوز دارو و فواصل مصرف آن بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند.

طول دوره درمان شما با داروی کلاستوز® بسته به نوع بیماری، شرایط زمینه‌ای و میزان پاسخ به درمان متفاوت است. چنانچه جهت درمان پوکی استخوان این دارو را دریافت می‌کنید، طول دوره درمان شما بیش از ۳-۵ سال نخواهد بود.

در صورت بروز عوارض جانبی جدی در طی مدت دریافت دارو، ممکن است پزشک شما تصمیم بگیرد که درمان را متوقف سازد و یا اینکه زمان یا دوز آن را تغییر دهد.

در صورت مصرف بیش از حد کلاستوز® چه باید کرد؟



از آنجایی که داروی کلاستوز® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

چنانچه کلاستوز® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، پزشک باید درمان را متوقف کرده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را انجام دهد. در صورت لزوم ممکن است درمان علامتی برای شما انجام گیرد.

در طی مصرف کلاستوز® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟



- کلاستوز® می‌تواند باعث تغییر سطح کلسیم، منیزیم و پتاسیم خون شود. همچنین ممکن است

بر روی عملکرد طبیعی کلیه‌ها تاثیرگذار باشد. به همین جهت انجام منظم آزمایش‌های خون یا ادرار قبل از هر تزریق ضروری است.

- روزی که قرار است تزریق کلاستوز® برای شما انجام شود، از چند ساعت قبل از تزریق، حداقل ۲ لیوان آب بنوشید تا از کم آب شدن بدنتان در طی تزریق خودداری کنید.

- در طی درمان با کلاستوز® مایعات فراوان بنوشید؛ مگر اینکه پزشک معالج، شما را برای مصرف مایعات محدود کرده باشد. توجه داشته باشید که این مایعات را از نوشیدنی‌های غیرکافئین دار (مانند آب) تامین کرده و از مصرف بیش از حد چای، قهوه و نسکافه پرهیز کنید.

- پزشک معالج برای شما مکمل کلسیم به همراه ویتامین دی را تجویز خواهد کرد که ضروریست تا روزانه این مکمل‌ها را مصرف نمایید.

- به دنبال تزریق کلاستوز® ممکن است دچار سرگیجه شوید که جهت کنترل این عارضه توصیه می‌شود از تغییر وضعیت ناگهانی خودداری کرده و در حالتی که نشسته یا دراز کشیده‌اید، به آرامی از جا برخیزید.

- کلاستوز® مانند هر داروی دیگری ممکن است باعث ایجاد ناراحتی در معده و یا دل درد شود. کاهش حجم وعده‌های غذا، افزایش تعداد وعده‌ها، و استفاده از آبنبات یا آدامس‌های بدون قند به کاهش این عارضه کمک خواهد کرد.

- قبل از انجام هر مداخله دندانپزشکی با پزشک خود مشورت کنید. و در صورت مراجعه به دندانپزشکی، حتما دندانپزشک را از مصرف داروی کلاستوز® مطلع کنید.

- کلاستوز® بصورت نادر می‌تواند موجب آسیب به استخوان فک صورت شود. این عارضه با علائمی نظیر درد فک، تورم صورت، احساس گزگز در دهان، لق شدن دندان‌ها، و یا عفونت لثه بروز می‌کند. عارضه آسیب به استخوان فک به دنبال مصرف طولانی مدت کلاستوز® و در بیماران زیر بیشتر دیده می‌شود:

✓ افرادی که از وضعیت نامناسب بهداشت دهان و دندان برخوردارند؛

✓ افرادی که ایمپلنت و یا دندان مصنوعی دارند؛

✓ افرادی که همزمان با مصرف کلاستوز®، تحت مداخلات دندانپزشکی (نظیر کشیدن

دندان یا جراحی های لثه و دهان) قرار می گیرند؛

✓ افرادی که ضمن دریافت کلاستوز®، دچار ضربه به ناحیه دهان و دندان ها می شوند؛

✓ افرادی که همزمان با مصرف کلاستوز®، شیمی درمانی یا رادیوتراپی هم دریافت می کنند؛

✓ افرادی که همزمان با مصرف کلاستوز®، داروهای کورتیکواستروئید هم دریافت می کنند؛

✓ افرادی که دچار اختلالات خونی (نظیر کم خونی یا اختلالات انعقادی) هستند؛

لذا توصیه می شود قبل از شروع مصرف کلاستوز® با مراجعه به دندانپزشک، وضعیت دهان و دندان خود را بررسی کنید تا در صورت نیاز به مداخلات دندانپزشکی، قبل از شروع مصرف دارو، اقدامات لازم برایتان انجام گیرد. هم چنین رعایت بهداشت مناسب دهان و مراقبت از دندان ها به کاهش بروز این عارضه کمک خواهد کرد.

- در بیمارانی که کلاستوز® و یا سایر داروهای هم خانواده کلاستوز® را برای مدت طولانی (بیش از ۳-۵ سال) دریافت می کنند، ممکن است شکستگی هایی در استخوان ران پا بروز کند. لذا توصیه

می شود در صورت بروز درد در ناحیه ران پا، حتما پزشک معالج را آگاه سازید.

- چنانچه ضمن مصرف کلاستوز® به دردهای شدید استخوانی، مفصلی یا ماهیچه ای دچار شدید، فوراً پزشک معالج را در جریان بگذارید. در این شرایط ممکن است پزشک مصرف کلاستوز® را مدتی برای شما قطع کند.

- از روش های مناسب پیشگیری از بارداری استفاده کنید تا از عدم بروز بارداری در طی مصرف این دارو مطمئن شوید.

- لیست تمام داروهایی را که مصرف می کنید (اعم از داروهای نسخه ای، فرآورده های گیاهی، ویتامین ها و داروهای بدون نسخه) به همراه داشته باشید و این لیست را به پزشک خود بدهید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- کلاستوز® بصورت نادر می تواند منجر به بروز واکنش های حساسیتی شدید و حتی تهدید کننده حیات شود که مستلزم مداخله سریع پزشکی است. لذا در صورت بروز این علائم فوراً پزشک

خود را در جریان بگذارید.

سایر علائمی که در صورت بروز آنها بایستی فوراً پزشک معالج را آگاه سازید عبارتند از:

- درد شدید شکم
- اسهال شدید
- درد شدید مفاصل
- درد شدید در ناحیه ران پا
- احساس گزگز یا سوزش در ناحیه دهان
- احساس گزگز یا مورمور در دست ها و پاها
- مشکل در ادرار کردن



آیا می دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟

- گرگرفتگی، بثورات جلدی، کهیر، قرمز شدن کل بدن، خارش، تاول، پوسته پوسته شدن پوست
- تورم ناگهانی در صورت، لب ها، زبان، گلو، اشکال در بلع
- خس خس سینه، تنگی نفس، مشکل در نفس کشیدن یا صحبت کردن، خشن شدن غیر معمول صدا
- افت فشار خون، افزایش ضربان قلب، ضربان قلب نامنظم
- تب یا لرز



کلاستوز® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، کلاستوز® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف کننده بروز نخواهد کرد. به نظر می‌رسد سالمندان نسبت به بروز عوارض (به‌خصوص عوارض کلیوی) حساس‌تر باشند.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی کلاستوز® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰٪-۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

شدت عوارض جانبی کلاستوز® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کلیوی و داروهای مصرفی همزمان می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع کلاستوز® عبارتند از:

- تب، لرز، خستگی، ضعف، درد عضلات و مفاصل. به مجموعه این علائم که شبیه به علائم سرماخوردگی یا آنفلوآنزاست، "علائم شبه آنفلوآنزا" گفته می‌شود. علائم شبه آنفلوآنزا معمولاً در ۳-۴ روز اول بعد از تزریق کلاستوز® رخ داده و بعد از آن خود به خود بهبود می‌یابد. جهت

کاهش این عارضه ممکن است پزشک معالج داروی استامینوفن را از قبل تا ۳ روز بعد از تزریق کلاستوز[®]، برای شما تجویز نماید.

- افت فشار خون، احتباس مایع

- سرگیجه

- احساس ضعف و خستگی

- سر درد، بی خوابی، بی قراری، اضطراب، افسردگی

- ریزش مو، التهاب پوستی

- کم آب شدن بدن، کاهش سطح پتاسیم، منیزیم و فسفر در خون

- احساس ناراحتی معده

- تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست، درد شکم، کاهش اشتها، کاهش وزن

- کاهش تعداد سلول‌های خونی، کم خونی

- درد استخوان‌ها و مفاصل، ضعف عضلانی، درد پشت، کمر درد، سفتی عضلانی

- سرفه، تنگی نفس

- تحریک و التهاب در ناحیه تزریق

- افزایش یا کاهش قند خون

عوارض شایع کلاستوز[®] عبارتند از:

- درد قفسه سینه

- گلو درد، بلع دردناک، زخم در دهان، التهاب معده

- افزایش سطح کراتینین (شاخص مهم عملکرد کلیوی)

- بروز عفونت (نظیر عفونت های ادراری یا تنفسی)

عوارض **نادر** کلاستوز® عبارتند از بروز شکستگی های استخوانی، نارسایی حاد کلیه، آسیب به استخوان فک، کاهش ضربان قلب، افزایش فشار خون، التهاب چشمی، افزایش وزن، وجود خون در ادرار، پیشرفت سرطان، بروز متاستاز



کلاستوز® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

کلاستوز® را باید در دمای ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی گراد و دور از تابش مستقیم نور (داخل جعبه اصلی) نگهداری کرد.

به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، بعد از باز شدن فرآورده باید فوراً مصرف شود.

کلاستوز® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

توجه: فرآورده بیرنگ و شفاف است. در صورت تغییر رنگ و مشاهده ذرات در محلول، از مصرف آن خودداری کنید.



نکات کلی که ضمن مصرف کلاستوز® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف کلاستوز® در شرایطی که جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله کلاستوز® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
تهران-ایران

تاریخ آخرین بازنگری:
دسامبر ۲۰۱۵ برابر با آذر ماه ۱۳۹۴

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کدپستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

وب سایت: www.nanoalvand.com

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- کلاستوز® تنها توسط پزشک متخصص قابل تجویز است.

- چنانچه در مورد کلاستوز® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



Clastoz[®] 5
Zoledronic Acid

Zoledronic Acid 5mg/100mL
Solution for Intravenous Infusion

Read all of this leaflet carefully
before you start taking this medicine

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women:

Zoledronic acid 5mg/100mL, solution for infusion, is indicated for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. In postmenopausal women with osteoporosis, diagnosed by bone mineral density (BMD) or prevalent vertebral fracture, Zoledronic acid 5mg/100mL, reduces the incidence of fractures (hip, vertebral and non-vertebral osteoporosis-related fractures). In patients at high risk of fracture, defined as a recent low-trauma hip fracture, Zoledronic acid 5mg/100mL, reduces the incidence of new clinical fractures.

1.2. Prevention of Osteoporosis in Postmenopausal Women:

Zoledronic acid 5mg/100mL, is indicated for prevention of osteoporosis in postmenopausal women.

1.3. Osteoporosis in Men:

Zoledronic acid 5mg/100mL, is indicated for treatment to increase bone mass in men with osteoporosis.

1.4. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis:

Zoledronic acid 5mg/100mL, is indicated for the treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in men and women who are either initiating or continuing systemic glucocorticoids in a daily dosage equivalent to 7.5 mg or greater of prednisone and who are expected to remain on glucocorticoids for at least 12 months.

1.5. Paget's Disease of Bone:

Zoledronic acid 5mg/100mL, is indicated for treatment of Paget's disease of bone in men and women. Treatment is indicated in patients with Paget's disease

of bone with elevations in serum alkaline phosphatase of two times or higher than the upper limit of the age-specific normal reference range, or those who are symptomatic, or those at risk for complications from their disease.

1.6. Important Limitations of Use:

The safety and effectiveness of Zoledronic acid 5mg/100mL, for the treatment of osteoporosis is based on clinical data of three years duration. The optimal duration of use has not been determined. All patients on bisphosphonate therapy should have the need for continued therapy re-evaluated on a periodic basis. Patients at low-risk for fracture should be considered for drug discontinuation after 3 to 5 years of use. Patients who discontinue therapy should have their risk for fracture re-evaluated periodically.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Dosage

- **Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women:** The recommended regimen is a 5 mg infusion once a year given intravenously over no less than 15 minutes.
- **Prevention of Osteoporosis in Postmenopausal Women:** The recommended regimen is a 5 mg infusion given once every 2 years intravenously over no less than 15 minutes.
- **Osteoporosis in Men:** The recommended regimen is a 5 mg infusion once a year given intravenously over no less than 15 minutes.
- **Treatment and Prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis:** The

recommended regimen is a 5 mg infusion once a year given intravenously over no less than 15 minutes.

- **Treatment of Paget's Disease of Bone:** The recommended dose is a 5 mg infusion. The infusion time must not be less than 15 minutes given over a constant infusion rate.

Re-treatment of Paget's Disease: After a single treatment with Zoledronic acid 5mg/100mL, in Paget's disease an extended remission period is observed. Specific re-treatment data are not available. However, re-treatment with Zoledronic acid 5mg/100mL, may be considered in patients who have relapsed, based on increases in serum alkaline phosphatase, or in those patients who failed to achieve normalization of their serum alkaline phosphatase, or in those patients with symptoms, as dictated by medical practice.

2.2. Method of Administration

The Zoledronic acid 5mg/100mL, infusion time must not be less than 15 minutes given over a constant infusion rate. The i.v. infusion should be followed by a 10 mL normal saline flush of the intravenous line.

Zoledronic acid 5mg/100mL, solution for infusion must not be allowed to come in contact with any calcium or other divalent cation-containing solutions, and should be administered as a single intravenous solution through a separate vented infusion line.

If refrigerated, allow the refrigerated solution to reach room temperature before administration.

2.3. Important Administration Instructions

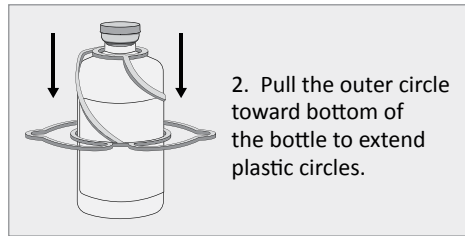
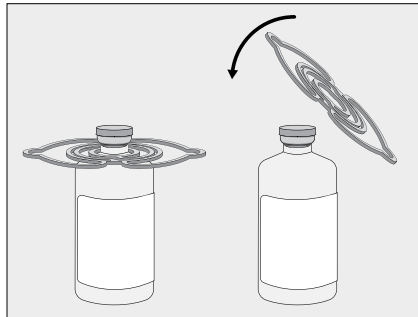
- Zoledronic acid 5mg/100mL, solution for infusion must be administered as

an intravenous infusion over no less than 15 minutes.

- Patients must be appropriately hydrated prior to administration of Zoledronic acid 5mg/100mL.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
- Intravenous infusion should be followed by a 10 mL normal saline flush of the intravenous line.
- Administration of acetaminophen following Zoledronic acid 5mg/100mL, administration may reduce the incidence of acute-phase reaction symptoms.

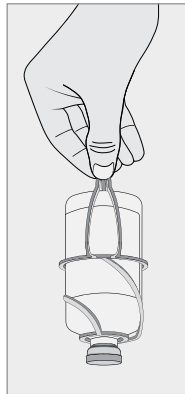
2.4. INSTRUCTIONS FOR USE OF CLASTOZ® PLASTIC HANGER

1. For using Plastic hanger, put inner circle of hanger around the bottle neck.



2. Pull the outer circle toward bottom of the bottle to extend plastic circles.

3. After fixing the hanger around the bottle, hang it over the infusion hook clamp.



2.5. Laboratory Testing and Oral Examination Prior to Administration

- Prior to administration of each dose of Zoledronic acid 5mg/100mL, obtain a serum creatinine and creatinine clearance should be calculated based on actual body weight using Cockcroft-Gault formula before each Zoledronic acid dose. Zoledronic acid 5mg/100mL, is contraindicated in patients with creatinine clearance less than 35 mL/min and in those with evidence of acute renal impairment. A 5 mg dose of Zoledronic acid administered intravenously is recommended for patients with creatinine clearance greater than or equal to 35 mL/min. There are no safety or efficacy data to support the adjustment of the Zoledronic acid 5mg/100mL, dose based on baseline renal function. Therefore, no dose adjustment is required in patients with CrCl greater than or equal to 35 mL/min.
- A routine oral examination should be performed by the prescriber prior to initiation of Zoledronic acid 5mg/100mL, treatment.

2.6. Calcium and Vitamin D Supplementation

- Instruct patients being treated for Paget's disease of bone on the importance of calcium and vitamin D supplementation in maintaining serum calcium levels, and on the symptoms of hypocalcemia. All patients should take 1500 mg elemental calcium daily in divided doses (750 mg two times a day, or 500 mg three times a day) and 800 international units vitamin D daily, particularly in the 2 weeks following Zoledronic acid 5mg/100mL, administration.
- Instruct patients being treated for osteoporosis to take supplemental calcium and vitamin D if their dietary intake is inadequate. An average of at least 1200 mg calcium and 800-1000 international units vitamin D daily is recommended.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

5 mg in a 100 mL ready to infuse solution.

4. COMPATIBILITY

Incompatible with calcium or other divalent cation-containing solutions (eg, Lactated Ringer)

5. CONTRAINDICATIONS

Zoledronic acid 5mg/100mL, is contraindicated in patients with the following conditions:

- Hypocalcemia

- Creatinine clearance less than 35 mL/min and in those with evidence of acute renal impairment due to an increased risk of renal failure.
- Known hypersensitivity to zoledronic acid or any components of Zoledronic acid 5mg/100mL Solution. Hypersensitivity reactions including urticaria, angioedema, and anaphylactic reaction/shock have been reported.

6. WARNINGS AND PRECAUTIONS

6.1. Drug Products with Same Active Ingredient

Clastoz[®] 5mg/100mL, contains the same active ingredient found in Zobis[®], used for oncology indications, and a patient being treated with Zobis[®] should not be treated with Clastoz[®].

6.2. Hypocalcemia and Mineral Metabolism

Pre-existing hypocalcemia and disturbances of mineral metabolism (e.g., hypoparathyroidism, thyroid surgery, parathyroid surgery; malabsorption syndromes, excision of small intestine) must be effectively treated before initiating therapy with Zoledronic acid 5mg/100mL. Clinical monitoring of calcium and mineral levels (phosphorus and magnesium) is highly recommended for these patients.

Hypocalcemia following Zoledronic acid 5mg/100mL administration is a significant risk in Paget's disease. All patients should be instructed about the symptoms of hypocalcemia and the importance of calcium and vitamin D supplementation in maintaining serum calcium levels.

All osteoporosis patients should be instructed on the importance of calcium and vitamin D supplementation in maintaining serum calcium levels.

6.3. Renal Impairment

A single dose of Zoledronic acid should not exceed 5 mg and the duration of infusion should be no less than 15 minutes.

Zoledronic acid 5mg/100mL, is contraindicated in patients with creatinine clearance less than 35 mL/min and in those with evidence of acute renal impairment. If history or physical signs suggest dehydration, Zoledronic acid 5mg/100mL, therapy should be withheld until normovolemic status has been achieved.

Zoledronic acid 5mg/100mL, should be used with caution in patients with chronic renal impairment. Acute renal impairment, including renal failure, has been observed following the administration of zoledronic acid, especially in patients with pre-existing renal compromise, advanced age, concomitant nephrotoxic medications, concomitant diuretic therapy, or severe dehydration

occurring before or after Zoledronic acid administration. Acute renal failure (ARF) has been observed in patients after a single administration. Rare reports of hospitalization and/or dialysis or fatal outcome occurred in patients with underlying moderate to severe renal impairment or with any of the risk factors described in this section. Renal impairment may lead to increased exposure of concomitant medications and/or their metabolites that are primarily renally excreted.

Creatinine clearance should be calculated based on actual body weight using Cockcroft-Gault formula before each Zoledronic acid 5mg/100mL dose. Transient increase in serum creatinine may be greater in patients with impaired renal function; interim monitoring of creatinine clearance should be performed in at-risk patients. Elderly patients and those receiving diuretic therapy are at increased risk of acute renal failure. These patients should have their fluid status assessed and be appropriately hydrated prior to administration of Zoledronic acid. Zoledronic acid 5mg/100mL, should be used with caution with other

nephrotoxic drugs. Consider monitoring creatinine clearance in patients at-risk for ARF who are taking concomitant medications that are primarily excreted by the kidney.

6.4. Osteonecrosis of the Jaw

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been reported in patients treated with bisphosphonates, including zoledronic acid. Most cases have been in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates undergoing dental procedures. Some cases have occurred in patients with postmenopausal osteoporosis treated with either oral or intravenous bisphosphonates. A routine oral examination should be performed by the prescriber prior to initiation of bisphosphonate treatment. A dental examination with appropriate preventive dentistry should be considered prior to treatment with bisphosphonates in patients with a history of concomitant risk factors (e.g., cancer, chemotherapy, angiogenesis inhibitors, radiotherapy, corticosteroids, poor oral hygiene, pre-

existing dental disease or infection, anemia, coagulopathy). The risk of ONJ may increase with duration of exposure to bisphosphonates. Concomitant administration of drugs associated with ONJ may increase the risk of developing ONJ.

While on treatment, patients with concomitant risk factors should avoid invasive dental procedures if possible. For patients who develop ONJ while on bisphosphonate therapy, dental surgery may exacerbate the condition. For patients requiring dental procedures, there are no data available to suggest whether discontinuation of bisphosphonate treatment reduces the risk of ONJ. The clinical judgment of the treating physician should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment.

6.5. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

Atypical, low-energy, or low trauma fractures of the femoral shaft have been

reported in bisphosphonate-treated patients. These fractures can occur anywhere in the femoral shaft from just below the lesser trochanter to above the supracondylar flare and are transverse or short oblique in orientation without evidence of comminution. Causality has not been established as these fractures also occur in osteoporotic patients who have not been treated with bisphosphonates.

Atypical femur fractures most commonly occur with minimal or no trauma to the affected area. They may be bilateral and many patients report prodromal pain in the affected area, usually presenting as dull, aching thigh pain, weeks to months before a complete fracture occurs. A number of reports note that patients were also receiving treatment with glucocorticoids (e.g., prednisone) at the time of fracture.

Any patient with a history of bisphosphonate exposure who presents with thigh or groin pain should be suspected of having an atypical fracture and should be

evaluated to rule out an incomplete femur fracture. Patients presenting with an atypical femur fracture should also be assessed for symptoms and signs of fracture in the contralateral limb. Interruption of bisphosphonate therapy should be considered, pending a risk/benefit assessment, on an individual basis.

6.6. Pregnancy

ZOLEDRONIC ACID 5MG/100ML, SHOULD NOT BE USED DURING PREGNANCY.

Zoledronic acid 5mg/100mL, may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential harm to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while on Zoledronic acid 5mg/100mL, therapy.

6.7. Musculoskeletal Pain

In post-marketing experience, severe and occasionally incapacitating bone,

joint, and/or muscle pain have been infrequently reported in patients taking bisphosphonates, including Zoledronic acid 5mg/100mL. The time to onset of symptoms varied from one day to several months after starting the drug. Consider withholding future Zoledronic acid 5mg/100mL treatment if severe symptoms develop. Most patients had relief of symptoms after stopping. A subset had recurrence of symptoms when rechallenged with the same drug or another bisphosphonate.

6.8. Patients with Asthma

While not observed in clinical trials with Zoledronic acid 5mg/100mL, there have been reports of bronchoconstriction in aspirin-sensitive patients receiving bisphosphonates. Use Zoledronic acid 5mg/100mL, with caution in aspirin-sensitive patients.

7. ADVERSE REACTIONS

Note: An acute reaction (eg, arthralgia, fever, flu-like symptoms, myalgia) may occur within the first 3 days following infusion in up to 44% of patients; usually resolves within 3-4 days of onset, although may take up to 14 days to resolve. The incidence may be decreased with acetaminophen (prior to infusion and for 72 hours postinfusion).

Nononcology indications:

>10%:

Cardiovascular: Hypertension (5% to 13%)

Central nervous system: Pain (2% to 24%), fever (9% to 22%), headache (4% to 20%), chills (2% to 18%), fatigue (2% to 18%)

Endocrine & metabolic: Hypocalcemia ($\leq 3\%$; Paget's disease 21%)

Gastrointestinal: Nausea (5% to 18%)

Neuromuscular & skeletal: Arthralgia (9% to 27%), myalgia (5% to 23%), back pain (4% to 18%), limb pain (3% to 16%), musculoskeletal pain ($\leq 12\%$)

Miscellaneous: Acute phase reaction (4% to 25%), flu-like syndrome (1% to 11%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Chest pain (1% to 8%), peripheral edema (3% to 6%), atrial fibrillation (1% to 3%), palpitation ($\leq 3\%$)

Central nervous system: Dizziness (2% to 9%), malaise (1% to 7%), hypoesthesia ($\leq 6\%$), lethargy (3% to 5%), vertigo (1% to 4%), hyperthermia ($\leq 2\%$)

Dermatologic: Rash (2% to 3%), hyperhidrosis ($\leq 3\%$)

Gastrointestinal: Abdominal pain (1% to 9%), diarrhea (5% to 8%), vomiting (2% to 8%), constipation (6% to 7%), dyspepsia (2% to 7%), abdominal discomfort/distension (1% to 2%), anorexia (1% to 2%)

Neuromuscular & skeletal: Bone pain (3% to 9%), arthritis (2% to 9%), rigors (8%), shoulder pain ($\leq 7\%$), neck pain (1% to 7%), weakness (2% to 6%), muscle spasm (2% to 6%), stiffness (1% to 5%), jaw pain (2% to 4%), joint swelling ($\leq 3\%$), paresthesia (2%)

Ocular: Eye pain ($\leq 2\%$)

Renal: Serum creatinine increased (2%)

Respiratory: Dyspnea (5% to 7%)

Miscellaneous: C-reactive protein increased ($\leq 5\%$)

<1% (Limited to important or life-threatening):

Acute renal failure (requiring hospitalization/dialysis), anaphylactic reaction/shock, angioedema, bradycardia, conjunctivitis, episcleritis, femur fracture (diaphyseal or subtrochanteric), hematuria, hyperesthesia, hyperkalemia, hypernatremia, hyperparathyroidism, hypersensitivity, hypertension, injection site reaction (eg, itching, pain, redness), interstitial lung disease, iridocyclitis, iritis, joint and/or muscle pain (sometimes severe and/or incapacitating), orbital inflammation, osteonecrosis (primarily of the jaws), scleritis, taste perversion, toxic acute renal tubular necrosis, uveitis, weight gain.

8. DRUG INTERACTIONS

8.1. Risk C: Monitor Therapy: Aminoglycosides, Deferasirox, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, Phosphate Supplements, Proton Pump Inhibitors, Sunitinib, Thalidomide

9. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

9.1. Pregnancy

Pregnancy Category: **D**

ZOLEDRONIC ACID 5MG/100ML, SHOULD NOT BE USED DURING PREGNANCY.
If the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential harm to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving Zoledronic acid

5mg/100mL.

Animal reproduction studies resulted in embryotoxicity and losses. Zoledronic acid should not be used during pregnancy; may cause fetal harm if administered to a pregnant woman. Bisphosphonates are incorporated into the bone matrix and gradually released over time. Theoretically, there may be a risk of fetal harm when pregnancy follows the completion of therapy. Based on limited case reports with pamidronate, serum calcium levels in the newborn may be altered if administered during pregnancy.

9.2. Nursing Mothers

It is not known whether Zoledronic acid is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because Zoledronic acid binds to bone long-term, Zoledronic acid 5mg/100mL, should not be administered to a nursing woman.

9.3. Pediatric Use

Zoledronic acid 5mg/100mL, is not indicated for use in children

9.4. Geriatric Use

Because decreased renal function occurs more commonly in the elderly, special care should be taken to monitor renal function.

9.5. Renal Impairment

Zoledronic acid 5mg/100mL, is contraindicated in patients with creatinine clearance less than 35 mL/min and in those with evidence of acute renal impairment. There are no safety or efficacy data to support the adjustment of the Zoledronic acid 5mg/100mL, dose based on baseline renal function. Therefore, no dosage adjustment is required in patients with a creatinine clearance of greater than or equal to 35 mL/min. Risk of acute renal failure

may increase with underlying renal disease and dehydration secondary to fever, sepsis, gastrointestinal losses, diuretic therapy, advanced age, etc.

9.6. Hepatic Impairment

Zoledronic acid 5mg/100mL, is not metabolized in the liver. No clinical data are available for use of Zoledronic acid 5mg/100mL, in patients with hepatic impairment.

10. OVERDOSAGE

Clinical experience with acute overdosage of zoledronic acid solution for intravenous infusion is limited. Patients who have received doses higher than those recommended should be carefully monitored. Overdosage may cause clinically significant renal impairment, hypocalcemia, hypophosphatemia, and hypomagnesemia. Clinically relevant reductions in serum levels of calcium, phosphorus, and magnesium should be corrected by intravenous administration

of calcium gluconate, potassium or sodium phosphate, and magnesium sulfate, respectively. Single doses of Zoledronic acid should not exceed 5 mg and the duration of the intravenous infusion should be no less than 15 minutes.

11. DESCRIPTION

Zoledronic acid, is a bisphosphonic acid which is an inhibitor of osteoclastic bone resorption. Clastoz is available as a sterile solution in bottles for intravenous infusion. One bottle with 100 mL solution contains 5.330 mg of zoledronic acid monohydrate, equivalent to 5 mg zoledronic acid on an anhydrous basis.

Inactive Ingredients: 4950 mg of mannitol, USP; and 30 mg of sodium citrate, USP.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1. Mechanism of Action

Zoledronic acid is a bisphosphonate and acts primarily on bone. It is an inhibitor of osteoclast-mediated bone resorption. The selective action of bisphosphonates on bone is based on their high affinity for mineralized bone. Intravenously administered zoledronic acid rapidly partitions to bone and localizes preferentially at sites of high bone turnover. The main molecular target of zoledronic acid in the osteoclast is the enzyme farnesyl pyrophosphate synthase. The relatively long duration of action of zoledronic acid is attributable to its high binding affinity to bone mineral.

12.2. Pharmacokinetics

Pharmacokinetic data in patients with osteoporosis and Paget's disease of bone are not available.

Distribution: Binds to bone

Protein binding: 23% to 53%

Half-life elimination: Triphasic; Terminal: 146 hours

Excretion: Urine (39% ± 16% as unchanged drug) within 24 hours; feces (<3%)

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Standard lifetime carcinogenicity bioassays were conducted in mice and rats. Mice were given daily oral doses of zoledronic acid of 0.1, 0.5, or 2.0 mg/kg/day. There was an increased incidence of Harderian gland adenomas in males and females in all treatment groups (at doses greater than

or equal to 0.002 times the human intravenous dose of 5 mg, based on a mg/m² comparison). Rats were given daily oral doses of zoledronic acid of 0.1, 0.5, or 2.0 mg/kg/day. No increased incidence of tumors was observed (at doses less than or equal to 0.1 times the human intravenous dose of 5 mg, based on a mg/m² comparison).

Mutagenesis: Zoledronic acid was not genotoxic in the Ames bacterial mutagenicity assay, in the Chinese hamster ovary cell assay, or in the Chinese hamster gene mutation assay, with or without metabolic activation. Zoledronic acid was not genotoxic in the *in vivo* rat micronucleus assay.

Impairment of Fertility: Female rats were given daily subcutaneous doses of zoledronic acid of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg beginning 15 days before mating and continuing through gestation. Effects observed in the high-dose group (equivalent to human systemic exposure following a 5 mg intravenous dose, based on an AUC comparison) included inhibition of ovulation and a decrease

in the number of pregnant rats. Effects observed in both the mid-dose group and high-dose group (0.3 to 1 times human systemic exposure following a 5 mg intravenous dose, based on an AUC comparison) included an increase in pre-implantation losses and a decrease in the number of implantations and live fetuses.

14. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

14.1. How Supplied

Clastoz 5 mg/100 mL solution for infusion, is supplied in single use Bottles as a sterile, pyrogen-free, clear and colorless aqueous solution.

14.2. Storage

Store between 15°C to 30°C (59°F-86°F)

Protect from light. Retain in carton until time of use.

Handling and Disposal

If refrigerated, allow the refrigerated solution to reach room temperature before administration. After opening the solution -from microbiological point of view- it should be used promptly.

Disclaimer: This leaflet was last approved in September 2015. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use Zoledronic Acid injection safely and effectively.

Last revision: December 2015



Manufacturing Authorization Holder &
Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Tehran, IRAN

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North Kargar Ave., Tehran, Iran.

P.O.Box: 1439955991

Tel: +9821-88020579

Fax: +9821-88020597

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com