

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZOMETА/ZOMETА – 4 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

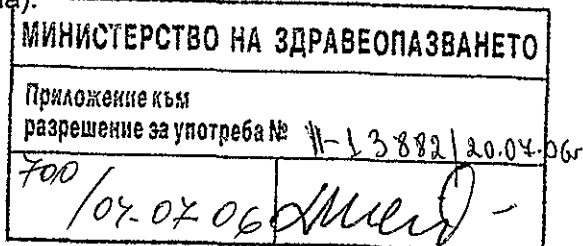
2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 4 mg zoledronic acid (безводна), отговарящ на 4,264 mg zoledronic acid monohydrate (монохидрат на золедроновата киселина).

За помощните вещества, вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- Превенция на скелетно-свързани събития (патологични фрактури, гръбначна компресия, радиологично облъчване или хирургическа интервенция в костта или тумор-индуцирана хиперкалциемия) при пациенти с напреднал стадий на злокачествени образувания, засягащи костите.
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Zometa® трябва да се прилага само от специалисти с опит в приложението на интравенозни бифосфонати.

Превенция на скелетно-свързани събития при пациенти с напреднал стадий на костни злокачествени образувания, засягащи костите.

Възрастни и хора в напреднала възраст

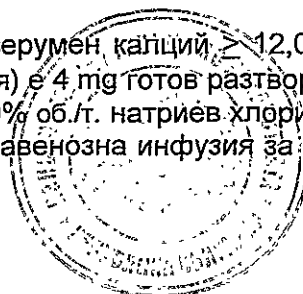
Препоръчителната доза за превенция на скелетно-свързани събития при пациенти с напреднал стадий на злокачествени заболявания, засягащи скелета е 4 mg, разтворен и допълнително разреден, инфузионен разтвор Zometa® (разреден със 100 ml стерилен 0.9 об./л. % натриев хлорид или 5 об./л. % разтвор на глюкоза), приложен като интравенозна инфузия за не по-малко от 15 минути на всеки 3 или 4 седмици.

На пациентите следва да се назначи, също така, перорално калций 500 mg дневно и витамин Д 400 IU дневно.

Лечение на ТИХ

Възрастни и хора в напреднала възраст

Препоръчителната доза при хиперкалциемия (при серумен калций ≥ 12.0 mg/dl или 3.0 mmol/l, коригиран според албуминовата концентрация) е 4 mg готов разтвор на Zometa® и след това разреден за инфузия (разреден с 50 ml 0,9% об./л. натриев хлорид или 5% об./л. разтвор на глюкоза), приложен еднократно като интравенозна инфузия за не по-малко от



15 минути. Преди и след инфузията трябва да се поддържа добра хидратация на пациентите.

Пациенти с бъбречни увреждания

ТИХ:

Лечението със Zometa® при пациенти с ТИХ, които имат и тежко бъбречно нарушение може да се има предвид само след оценка на рисковете и ползите от терапията. В хода на клинични проучвания, пациенти със серумен креатинин > 400 $\mu\text{mol/L}$ или >4.5 mg/dL са били изключвани. При пациенти с ТИХ и със серумен креатинин < 400 $\mu\text{mol/L}$ или < 4,5 mg/dl не е необходима промяна на дозата. (вж. 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

Превенция на скелетно-свързани събития при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, засягащи костите

При инициране на терапия със Zometa® при пациенти с мултиплен миелом или метастатични костни лезии на солидни тумори, трябва да се определят серумния креатинин и креатининовия клирънс (КК). КК се изчислява от серумния креатинин по формула на Cockcroft-Gault. Zometa® не се препоръчва при пациенти с анамнеза за тежко бъбречно нарушение преди започване на терапията, което за тази популация се дефинира като КК < 30 ml/min. В хода на клинични проучвания със Zometa®, пациентите със серумен креатинин > 265 $\mu\text{mol/L}$ или > 3.0 mg/dL са били изключвани.

При пациенти с костни метастази, при които се наблюдава и леко до умерено бъбречно нарушение преди започване на терапията, което се дефинира за тази популация като КК 30-60 ml/min, се препоръчват следните дози Zometa® (вж. също 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба"):

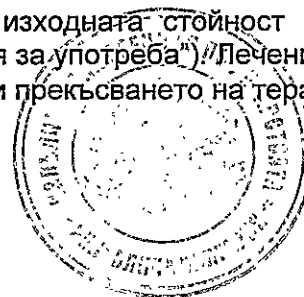
Изходен КК (ml/min)	Препоръчителна доза Zometa®
> 60	4.0 mg
50-60	3.5 mg*
40-49	3.3 mg*
30-39	3.0 mg*

* Дозите са изчислени, като се има предвид таргетно AUC от 0.66 (mg.часа/L) (КК=75 ml/min). Понижените дози за пациенти с бъбречно нарушение се очаква да достигнат същото AUC като това, което се наблюдава при КК=75 ml/min.

След инициране на терапията, серумния креатинин трябва да бъде измерван преди всяко приложение на Zometa® и лечението трябва да бъде преустановено, ако бъбречната функция се влоши. В хода на клинични проучвания, влошаване на бъбречната функция се дефинира както следва:

- За пациенти с нормален изходен креатинин (< 1.4 mg/dL или <124 $\mu\text{mol/L}$) – повишение от 0.5 mg/dl или 44 $\mu\text{mol/L}$;
- За пациенти с анормален изходен креатинин (> 1.4 mg/dL или >124 $\mu\text{mol/L}$) – повишение от 1.0 mg/dl или 88 $\mu\text{mol/L}$.

При клиничните проучвания, лечението със Zometa® се възобновява само след възстановяване на нивото на креатинина до $\pm 10\%$ от изходната стойност (вж. 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба"). Лечението със Zometa® трябва да се поднови при същата доза, както преди прекъсването на терапията.



Инструкции за приготвяне на понижени дози Zometa®

Изтеглете необходимото количество от приготвения разтвор (4 mg/5 ml), както следва:

- 4.4 ml за доза от 3.5 mg
- 4.1 ml за доза от 3.3 mg
- 3.8 ml за доза от 3.0 mg

За допълнителна информация относно приготвянето и разреждането на Зомета, вж. 6.6. "Препоръки при употреба". Изтегленото от разтвора количество трябва да бъде разтворено в 100 ml 0.9% т/об. стерилен разтвор на натриев хлорид или 5% т/об. разтвор на глюкоза. Дозата трябва да бъде приложена като една еднократна венозна инфузия с продължителност не по-малка то 15 минути.

Употребата на Zometa® не е била проучена при деца. Zometa® не бива да се прилага при тази популация до появата на по-задълбочени данни.

4.3 Противопоказания

Zometa® прах за инфузионен разтвор е противопоказан по време на бременност и кърмене, при пациенти с клинично значима свръхчувствителност към золедроновата киселина, други бифосфонати или което и да е помощно вещество в състава на Zometa®.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Да се направи оценка на пациентите преди инициране на терапията, за да се осигури необходимата степен на хидратация.

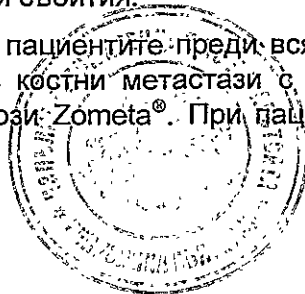
Необходимо е внимателно мониториране на свързаните с хиперкалциемия стандартни метаболитни параметри, като например серумните нива на калция, фосфора и магнезия след започване на лечението със Zometa®. Пациентите с хиперкалциемия, които не са били лекувани, в най-общия случай имат известна степен на увреждане на бъбречната функция; поради тази причина бъбречната функция трябва да се мониторира внимателно.

При пациенти с ТИХ и анамнеза или предразположение към тежка бъбречна дисфункция трябва да бъдат внимателно прегледани и да се прецени дали потенциалната полза би оправдала възможния риск.

При лечението на пациенти с костни метастази за превенция на скелетно-свързани събития, да се има предвид, че ефектът настъпва след първите 2-3 месеца от терапията.

Подобно на останалите бифосфонати и Zometa® се свързва със случаи на нарушена бъбречна функция. Фактори, които могат да увеличат потенциалния риск за влошаване на бъбречната функция са дехидратация и подлежащо бъбречно увреждане, многократно приложение на Zometa® или на други бифосфонати, а също и на нефротоксични лекарства. Въпреки че рискът намалява при приложение на 4 mg Zometa® над 15 минути, нарушение на бъбречната функция не се изключва. Дори и рядко, увеличение в нивото на серумния креатинин се наблюдава при някои пациенти при хронично приложение на Zometa® в препоръчителните дози за превенция на скелетно-свързани събития.

Трябва да се измерват нивата на серумния креатинин на пациентите преди всяка доза Zometa®. При започване на лечението при пациентите с костни метастази с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчват по-ниски дози Zometa®. При пациентите,



които показват влошаване на бъбречната функция, терапията със Zometa® трябва да се преустанови. Лечението със Zometa® се възобновява само, когато нивата на креатинина достигнат $\pm 10\%$ от изходните стойности (вж. раздел 4.2 "Дозировка и начин на приложение").

Предвид потенциалното въздействие на бифосфонатите, в това число Zometa® върху бъбречната функция и липсата на клинични данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане (дефинирано при клиничните проучвания като серумен креатинин $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ или $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ за пациенти с ТИХ и $\geq 265 \text{ mcmol/l}$ или $\geq 3.0 \text{ mg/dl}$ съответно за пациенти с рак и костни метастази) към началото на терапията и наличието само на ограничени данни за пациенти с тежко бъбречно нарушение преди започване на терапията (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$), не се препоръчва употреба на Zometa® при пациенти с тежко бъбречно нарушение.

Тъй като има само ограничени данни при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, няма специфични препоръки при тази популация от пациенти.

При пациентите с риск от сърдечна недостатъчност трябва да се избягва хиперхидратация.

Безопасността и ефективността на Zometa® при пациенти в детска възраст не са проучени.

Остеонекроза на челюстта е била докладвана при пациенти с рак, подложени на терапия, в това число с бифосфонати. Много от тези пациенти са били лекувани също и с химиотерапия и кортикостероиди. По-голямата част от докладваните случаи се свързва със стоматологични процедури като екстракция на зъб. Много от пациентите са имали признаци на локална инфекция, включително остеомиелит.

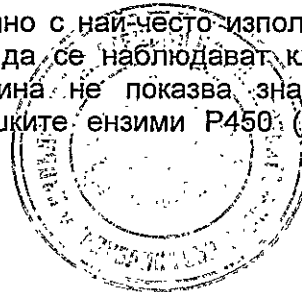
Стоматологичен преглед със съответна стоматологична профилактика следва да се вземе под внимание, преди започване на терапия с бифосфонати, при пациенти с няколко рискови фактора (напр. рак, химиотерапия, кортикостероиди, лоша хигиена на устата).

По време на лечението, тези пациенти следва да избягват инвазивни стоматологични процедури, ако е възможно. При пациентите, които развиват остеоонекроза на челюстта по време на терапията с бифосфонати, стоматологична хирургична намеса може да обостри състоянието. Относно случаите, при които се налагат стоматологични процедури, няма данни, които да посочват дали преустановяването на терапията с бифосфонати би понижило риска от остеоонекроза на челюстта. Клиничната оценка на лекувания лекар трябва да определя лечебния план за всеки пациент, основавайки се на индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

След разрешаване за употреба, при пациенти приемащи бифосфонати са докладвани случаи на влошаване състоянието на костите, ставите и/или мускулна болка. Все пак тези доклади са редки. Тази категория ЛП включва Zometa® (золедроновата киселина). Времето за поява на симптомите варира от един ден до няколко месеца след започване на лечението. При повечето пациенти симптомите се облекчават след спиране на лечението. Симптомите отшумяват след повторно започване на приемането на същия ЛП или друг бифосфонат.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При клинични проучвания Zometa® се прилага едновременно с най-често използваните цитостатици, диуретици, антибиотици и аналгетици, без да се наблюдават клинично значими взаимодействия. *In vitro* золедроновата киселина не показва значително свързване с плазмените протеини и не инхибира човешките ензими P450 (вж. 5.2.



"Фармакокинетични свойства"), но официални клинични проучвания на този вид взаимодействие не са провеждани. Препоръчва се особено внимание при едновременното приложение на бифосфонати и аминокликозиди, тъй като двата продукта имат адитивен ефект, в резултат на който серумното ниво на калция спада за по-продължителен от необходимия период от време. Необходимо е внимателна преценка на възможността за развитие на хипомагнезия по време на лечението.

При пациенти с мултиплен миелом, рискът от бъбречни нарушения може да се повиши, когато бифосфонати за интравенозно приложение се използват в комбинация с талидомид.

4.6. Бременност и кърмене

Няма информация за приложение на золедренова киселина при бременни жени. По време на проучванията върху репродуктивните възможности на животни е установена репродуктивна токсичност на золедреновата киселина (вж. 5.3. "Предклинични данни за безопасност"). При най-ниската доза (0,01 mg/kg телесна маса), изпитана при плъхове, е установена дистокия. Потенциалният риск при човека не е известен. Зомета не трябва да се прилага по време на бременност.

Не е известно дали золедреновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Zometa® не трябва да се прилага при кърмещи жени (вж. 4.3 "Противопоказания").

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за въздействието на Zometa® върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Данните за честотата на поява на нежелани реакции на Zometa® 4 mg се основават главно на данните, получени при хронично лечение. Нежеланите лекарствени реакции към Zometa® са сходни с тези, съобщавани при другите бифосфонати и може да се очаква да се появяват при приблизително една трета от пациентите. Интравенозният прием най-често се свързва с грипоподобни симптоми при около 9% от пациентите, включително костна болка (9.1%), повишена температура (7.2%), умора (4.1%) и тръпки (2.9%). При приблизително 3% от пациентите са докладвани случаи на артралгия и миалгия. Няма данни за обратимостта на тези нежелани реакции.

Често намаленото екскретиране на калций през бъбреците е съпроводено с понижени нива на серумния фосфор (приблизително при 20 % от пациентите), това състояние е асимптоматично и не изисква лечение. Серумните нива на калций може да достигнат състояние на асимптоматична хипокалциемия при около 3% от пациентите.

Гастроинтестинални реакции като гадене (5.8%) и повръщане (2.6%) са докладвани при интравенозна инфузия на Zometa®. Понякога при по-малко от 1% от пациентите в мястото на прилагане се наблюдават локални реакции като зачервяване и подуване и/или болка.

Анорексия се докладва при 1.5% от пациентите, лекувани със Zometa® 4 mg.

Наблюдавани са редки случаи (под 1%) на обрив и пруритус.

Както при другите бифосфонати, поява на конюнктивит се докладва при приблизително 1% от от пациентите.



Има доклади за нарушена бъбречна функция (2.3%) въпреки, че етиологията се обуславя от множество фактори при много от случаите.

При комбиниран анализ на плацебо-контролирани проучвания се докладва тежка анемия (Hb < 8.0 g/dL) при 5.2% от пациентите, получаващи Zometa® 4 mg спрямо 4.2% при пациентите на плацебо.

Изброените в Таблица 1 нежелани лекарствени реакции са възникнали в хода на клинични проучвания след предимно хронична терапия със Zometa®.

Таблица 1

Нежеланите реакции са подредени според честотата, като най-честите са на първо място, и е използвана следната възприета класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), включително изолирани съобщения.

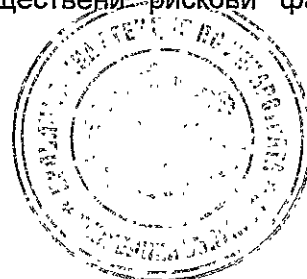
<i>Нарушения в кръвоносната и лимфна система</i>	
Чести:	Анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
Редки:	Панцитопения
<i>Нарушения в нервната система</i>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия, хиперестезия, тремор
<i>Психиатрични нарушения</i>	
Нечести:	Тревожност, нарушения в съня
Редки:	Обърканост
<i>Нарушения в очите</i>	
Чести:	Конюнктивит
Нечести:	Замъглено виждане
Много редки:	Увеит, еписклерит
<i>Гастроинтестинални нарушения</i>	
Чести:	Гадене, повръщане, анорексия
Нечести:	Диария, констипация, коремна болка, диспепсия, стоматит, сухота в устата
<i>Респираторни, торакални и медиастинални нарушения</i>	
Нечести:	Диспнея, кашлица
<i>Нарушения в кожата и подкожните тъкани</i>	
Нечести:	Пруритус, обрив (включително еритематозен и макуларен обрив), усилено изпотяване
<i>Нарушения в мускулно-скелетния апарат, съединителната тъкан и костите</i>	



Чести:	Костна болка, миалгия, артралгия, генерализирана болка
Нечести:	Мускулни крампи
Нарушения в сърдечносъдовата система	
Нечести:	Хипертония, хипотония
Редки:	Брадикардия
Нарушения в бъбреците и урогениталния тракт	
Чести:	Бъбречно нарушение
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
Нарушения в имунната система:	
Нечести:	Реакция на свръхчувствителност
Редки:	Ангioneвротичен едем
Общи разстройства и състояния в мястото на приложение	
Чести:	Повишена температура, грипозен синдром (включително умора, тръпки, неразположение и зачервяване)
Нечести:	Астения, периферен едем, реакции в мястото на приложение (включително болка, дразнене, подуване, индурация), болки в гърдите, увеличаване на теллото
Отклонения в лабораторните показатели	
Много чести:	Хипофосфатемия
Чести:	Повишения на креатинина и уреята в кръвта, хипокалциемия
Нечести:	Хипомагнезия, хипокалиемия
Редки:	Хиперкалиемия, хипернатриемия.

След разрешаване за употреба: редки случаи на остеонекроза (главно на челюстта) са долаждани при пациенти, лекувани с бифосфонати. Много от тях са имали симптоми на локална инфекция, включително остеомиелит. По-голямата част от докладите се отнасят до пациенти с рак, след зъбна екстракция или друга стоматологична хирургична процедура. За остеонекроза на челюстта има добре документирани рискови фактори, включително диагноза за рак, съпътстваща терапия (напр. химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиди) и състояния предполагащи съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция, съществуващо заболяване в устата). Въпреки, че причинно-следствената връзка не може да бъде определена, най-разумно е да се избягва стоматологична хирургична намеса, тъй като възстановяването може да бъде удължено (вж. раздел 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба"). В много редки случаи, при пациенти с съществени рискови фактори хипотонията води до припадък или циркулаторен колапс.

4.9. Предозиране



Няма данни за остра интоксикация със Zometa®. Пациентите, получили по-големи от препоръчаните дози, би трябвало да бъдат внимателно мониторирани. В случай на клинично значима хипокалциемия, обратимост на процеса би могло да се постигне чрез инфузия на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бифосфонати; АТС код; M05 BA 08

Золедроновата киселина принадлежи към класа на бифосфонатите, които действат специфично върху костта и представлява инхибитор на остеокластната костна резорбция.

Селективното действие на бифосфонатите върху костта се основава на техния висок афинитет към минерализираната кост, но точният молекулярен механизъм, водещ до инхибиране на остеокластната активност, е все още неясен. В продължителни проучвания върху животни е установено, че золедроновата киселина инхибира костната резорбция, без да повлиява отрицателно образуването, минерализацията или механичните свойства на костта.

Освен, че е potentен инхибитор на костната резорбция, золедроновата киселина притежава също и някои противотуморни свойства, които биха могли да допринесат за общата ефикасност в терапията на метастатични костни заболявания. Следните свойства са били демонстрирани в предклинични проучвания:

- *In vivo*: инхибиране на остеокластната костна резорбция, която променя костномозъчната микросреда, като я прави по-слабо податлива на туморния клетъчен растеж, антиангиогенна активност и противоболкова активност.
- *In vitro*: инхибиране на остеобластната пролиферация, директна цитостатична и про-апоптотична активност върху туморните клетки, синергичен цитостатичен ефект с други противоракови лекарства, антиадхезивна/антиинвазивна активност.

Клинични проучвания за превенция на скелетно-свързани събития (ССС) при пациенти с напреднал стадий на злокачествени заболявания, засягащи костите.

Първото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сравнява Zometa® с плацебо при превенцията на скелетно-свързани събития при пациенти с рак на простатата. Zometa® 4 mg значително понижава процента пациенти, при които възниква поне едно скелетно-свързано събитие, отлага появата на първо скелетно-свързано събитие с над 5 месеца и понижава годишната степен на поява на събития на пациент – степен на костна морбидност. Анализ на множество събития показва 36%-но понижение на риска при развитието на скелетно-свързано събитие в групата на Zometa® спрямо плацебо-групата. При пациентите, получаващи Zometa® се докладва по-малко засилване на болката, отколкото при тези, получаващи плацебо, като разликата достига статистическа значимост в 3-тия, 9-тия, 21-тия и 24-тия месец. По-малка част от пациентите на Zometa® са имали патологична фрактури. Терапевтичните ефекти са по-слабо изразени при пациенти с бластни лезии. Резултатите относно ефикасност са представени в Табл. 2.

При второто проучване включващо солидни тумори, различни от рак на гърдата или рак на простатата, Zometa® 4 mg значително понижава процента пациенти със скелетно-свързано събитие, отлага настъпването на първо СССР средно с над 2 месеца и понижава степента на скелетна морбидност. Анализ на многобройни събития показва 30.7% понижение на риска от развитие на СССР в групата на Zometa® в сравнение с плацебо. Данните за ефикасност са представени в таблица 3.



Таблица 2: Резултати за ефикасност (пациенти с рак на простатата, получаващи хормонална терапия)

	Всяка скелетно-свързана реакция (+ТИХ)		Фрактури*		Радиационна терапия на костта	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Дял на пациентите със ССС (%)	38	49	17	25	26	33
p-стойност	0,028		0,052		0,119	
Средно време до поява на ССС (дни)	488	321	НД	НД	НД	640
p-стойност	0,009		0,020		0,055	
Степен на костна заболяемост	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
p-стойност	0.005		0.023		0.060	
Намаление на риска от многобройни събития** (%)	36	-	НП	НП	НП	НП
p-стойност	0,002		НП		НП	

* Включително вертебрални и невертебрални фрактури

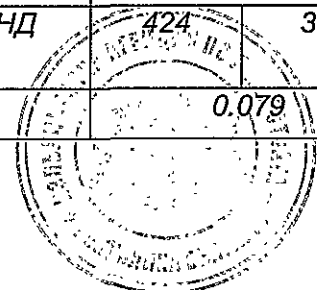
** За всички ССС, общ брой, както и време до всяко събитие по време на проучването

НД = не е достигнато

НП = не е приложимо

Таблица 3: Резултати за ефикасност (пациенти с други солидни тумори, освен рак на гърдата и на простатата)

	Всяка скелетно-свързана реакция (+ТИХ)		Фрактури*		Радиационна терапия на костта	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	214	208
Дял на пациентите със ССС (%)	39	48	16	22	29	34
p-стойност	0.039		0.064		0.173	
Средно време до поява на ССС (дни)	236	155	НД	НД	424	307
p-стойност	0.009		0.020		0.079	



Степен на костна заболяемост	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
p-стойност	0.012		0.066		0.099	
Намаление на риска от многобройни събития** (%)	30.7	-	НП	НП	НП	НП
p-стойност	0.003		НП		НП	

* Включително вертебрални и невертебрални фрактури

** За всички ССС, общ брой, както и време до всяко събитие по време на проучването

НД = не е достигнато

НП = не е приложимо

В хода на трето фаза III рандомизирано, двойно-сляпо проучване, 4 mg Zometa® или 90 mg pamidronate, приложени на всеки 3 до 4 седмици, се сравняват при пациенти с мултиплен миелом или рак на гърдата с поне една костна лезия. Резултатите показват, че Zometa® 4 mg има сравнима ефикасност с 90 mg pamidronate за превенция на ССС. Анализ на многобройни събития показва значително понижение на риска от 16% при пациенти, лекувани със Zometa® 4 mg в сравнение с пациентите на pamidronate. Данните за ефикасност са представени в таблица 4.

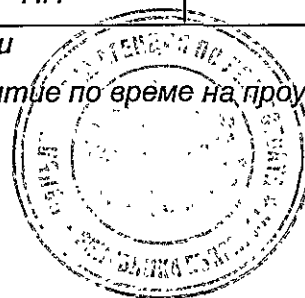
Таблица 4: Резултати за ефикасност (пациенти с рак на гърдата и мултиплен миелом)

	Всяка скелетно свързана реакция (+ТИХ)		Фрактури*		Радиационна терапия на костта	
	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Дял на пациентите със ССС (%)	48	52	37	39	19	24
p-стойност	0.198		0.653		0.037	
Средно време до поява на ССС (дни)	376	356	НД	714	НД	НД
p-стойност	0.151		0.672		0.026	
Степен на костна заболяемост	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
p-стойност	0.084		0.614		0.015	
Намаление на риска от многобройни събития** (%)	16	-	НП	НП	НП	НП
p-стойност	0.030		НП		НП	

* Включително вертебрални и невертебрални фрактури

** За всички ССС, общ брой, както и време до всяко събитие по време на проучването

НД = не е достигнато



НП = не е приложимо

Резултати от клинични проучвания при лечение на ТИХ

В клинични проучвания на пациенти с индуцирана от тумор хиперкалциемия е демонстрирано, че действието на золедроновата киселина се характеризира с намаление на серумния калций и екскрецията на калций в урината. В клинични проучвания фаза I за определяне дозата при пациенти с лека до умерено тежка индуцирана от тумор хиперкалциемия изпитваните ефективни дози са в диапазон приблизително от 1,2 до 2,5 mg.

За оценка на ефективността на Zometa® в сравнение с pamidronate 90 mg две главни мултицентрови клинични проучвания при пациенти с индуцирана от тумор хиперкалциемия са комбинирани за предварително планиран анализ. Наблюдава се по-бързо нормализиране на коригирания серумен калций на четвъртия ден след приложение на Zometa® 8 mg и на седмия ден след приложение на Zometa® 4 mg и 8 mg. Наблюдават се следните стойности на терапевтичен отговор:

Таблица 5: Дял (в съответните дни) на пациентите, които се повлияват напълно в комбинираните проучвания при тумор-индуцирана хиперкалциемия:

	Ден 4	Ден 7	Ден 10
Zometa® 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zometa® 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronate 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

* p-стойности в сравнение с pamidronate.

Средното време за настъпване на нормокалциемия е било 4 дни. Средното време за релапс (повторно повишаване на коригирания с албумин серумен калций $\geq 2,9$ mmol/l) е било 30 до 40 дни при пациентите, лекувани със Zometa®, спрямо 17 дни при пациентите, лекувани с pamidronate 90 mg (p-стойности: 0,001 за 4mg и 0,007 за 8 mg). Няма статистически значими разлики между двете дозировки на Zometa®.

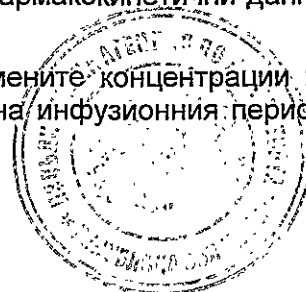
В хода на клинични проучвания 69 пациенти с релапс или неповлияни от първоначалното лечение (със Zometa 4 mg или 8 mg, или pamidronate 90 mg) са били лекувани повторно със Zometa® 8 mg. Степента на повлияване при тези пациенти е около 52%. Тъй като тези пациенти са били лекувани повторно само с доза от 8 mg, няма данни за сравнение с доза от 4 mg.

В клинични проучвания при пациенти с тумор индуцирана хиперкалциемия общият профил на лекарствена безопасност сред трите терапевтични групи (на золедронова киселина 4 mg и 8 mg и pamidronate 90 mg) е сходен по вид и степен.

5.2. Фармакокинетични свойства

Еднократните и многократни 5- и 15-минутни инфузии на 2, 4, 8 и 16 mg золедронова киселина при 64 пациенти с костни метастази дават следните фармакокинетични данни, които се оказват независими от дозата.

След започване на инфузията на золедронова киселина плазмените концентрации на лекарството бързо се повишават, достигайки максимум в края на инфузионния период,



последван от бързо понижаване до по-малко от 10% от пиковата стойност след 4 часа и по-малко от 1% от пиковата стойност след 24 часа с последващ продължителен период от много ниски концентрации, непревишаващи 0,1% от пиковата стойност преди втората инфузия на лекарството на 28-мия ден.

Интравенозно приложената золедренова киселина се елиминира чрез трифазен процес: бързо двуфазно почистване от системното кръвообращение, с време на полуживот съответно $t_{1/2\alpha}$ 0,24 и $t_{1/2\beta}$ 1,87 часа, последвано от продължителна фаза на елиминиране с терминално време на полуживот $t_{1/2\gamma}$ 146 часа. Няма кумулиране на лекарството в плазмата след многократни дози, прилагани на всеки 28 дни. Золедреновата киселина не се метаболизира, екскретира се непроменена през бъбреците. След първите 24 часа $39 \pm 16\%$ от приложената доза се откриват в урината, докато останалата част се свързва предимно с костната тъкан. Оттам се отделя бавно в системното кръвообращение и се елиминира през бъбреците. Общият клирънс е $5,04 \pm 2,5$ L/h, независимо от дозата и без значение на пол, възраст, раса и телесната маса. Увеличаването на продължителността за инфузията от 5 на 15 минути води до 30% понижаване на концентрацията на золедреновата киселина в края на инфузията, но няма ефект върху площта под кривата плазмена концентрация/ време.

Вариабилността на фармакокинетичните параметри на золедреновата киселина между пациентите е висока; това се наблюдава и при останалите бифосфонати.

Няма данни за фармакокинетиката на золедреновата киселина при пациенти с хиперкалциемия или пациенти с чернодробна или тежка бъбречна недостатъчност. Золедреновата киселина не инхибира чернодробните P450 ензими *in vitro*, не търпи биотрансформация и при опити с животни в изпражненията са намерени по-малко от 3% от приложената доза, което предполага, че чернодробната функция не оказва влияние върху фармакокинетиката на золедреновата киселина.

Бъбречният клирънс на золедреновата киселина е свързан с креатининовия клирънс. Бъбречният клирънс представлява $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс и показва средни стойности от 84 ± 29 ml/min (в диапазон от 22 до 143 ml/min) при 64 изследвани пациенти с рак. Популационният анализ показва, че за пациент с креатининов клирънс 20 ml/min (тежко бъбречно увреждане), или 50 ml/min (умерено увреждане), съответният предполагаем клирънс на золедреновата киселина ще бъде съответно 37% или 72% от този при пациент, с креатининов клирънс 84 ml/min. Ограничени фармакокинетични данни са налице за пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Золедреновата киселина не показва афинитет към клетъчните компоненти на кръвта, свързването с плазмените протеини е слабо (приблизително 56%) и не зависи от концентрацията на золедреновата киселина.

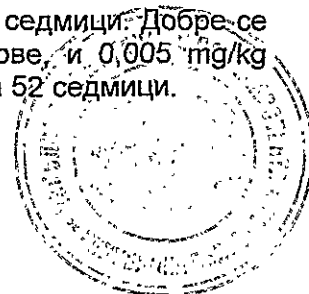
5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Най-високата еднократна нелетална интравенозна доза е 10 mg/kg телесна маса при мишки и 0,6 mg/kg при плъхове.

Субхронична и хронична токсичност

Золедреновата киселина се понася добре при подкожно прилагане на плъхове и интравенозно прилагане при кучета в дози до 0,02 mg/kg дневно за 4 седмици. Добре се понася и дозата от 0,001 mg/kg/ден, приложена подкожно на плъхове, и 0,005 mg/kg интравенозно еднократно на всеки 2-3 дни на кучета в продължение на 52 седмици.



Най-честата находка при проучвания с повторяеми дози е повишена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости на подрастващи животни при почти всички дозировки - находка, която отразява фармакологичната антирезорбтивна активност на това вещество.

В дългосрочните проучвания с повторяеми, парентерално приложени дози при животни границите на лекарствената безопасност по отношение на бъбречните ефекти са тесни, но кумулативните нива без нежелани реакции (NOAEL) в проучвания с еднократни дози (1,6 mg/kg) и с многократни дози (0,06-0,6 mg/kg/ден) с продължителност до един месец, не показват бъбречни ефекти при дози, еквивалентни на или превишаващи очакваните най-високи терапевтични дози за човека. По-продължителното повторяемо приложение на дози, включващи най-високата очаквана терапевтична доза золедренова киселина за човека дава токсикологични ефекти в други органи, включително гастроинтестиналния тракт, черния дроб, слезката и белия дроб, както и в местата на приложение на интравенозните инжекции.

Репродуктивна токсичност

Золедреновата киселина има тератогенен ефект при плъхове в доза $\geq 0,2$ mg/kg, приложена подкожно. Въпреки, че не е открит тератогенен ефект и фетотоксичност при зайци, е установена токсичност у майките.

Мутагенност и канцерогенен потенциал

Золедреновата киселина не показва мутагенност в проведените тестове за мутагенност, както и в експериментите за канцерогенност не е установен карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах за инфузионен разтвор: манитол, натриев цитрат.

Разтворител: вода за инжекции.

6.2. Физико-химични несъвместимости

За да се избегнат евентуални несъвместимости, прясно приготвеният разтвор на Zometa® трябва да се разрежи с 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид или 5% об./т. разтвор на глюкоза.

Прясно приготвеният разтвор на Zometa® не бива да се смесва с разтвори, съдържащи калций, като например разтвор на Рингер.

Изследванията със стъклени банки, както и различни видове торбички за инфузии и катетри за венозни вливания, направени от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен (предварително напълнени с 0,9% об./т. разтвор на натриев хлорид или 5% об./т. разтвор на глюкоза) не са показали несъвместимост със Zometa®.

6.3. Срок на годност

3 години.

Прясно приготвеният разтвор на Zometa® е химично и физично стабилен в продължение на 24 часа при стайна температура.



6.4. Специални условия за съхранение

Няма специални предупреждения при съхранение.

След асептичното разтваряне и разреждане, за предпочитане е разтвореният продукт да се използва веднага. Ако не се използва веднага, за продължителността и условията на съхранение преди употреба отговорност носи медицинският персонал. Общото време между разтварянето, разреждането, поставянето за съхранение в хладилник при температура 2-8°C и крайния срок до прилагането не трябва да надхвърля 24 часа.

6.5. Данни за опаковката

Zometa® 4 mg прах за разтвор за инфузия се доставя в опаковки, съдържащи 1 флакон и 1 ампула, съдържаща вода за инжекции.

Флакон: 6 ml безцветен стъклен флакон, хидролитичен клас I (Ph. Eur.).

Ампула с разтворител: 5 ml ампула от безцветно стъкло.

6.6. Инструкции за употреба

Най-напред прахът за разтвор за инфузия трябва да се разтвори във флакона, като се използват 5 ml вода за инжекции от ампулата. Разтварянето трябва да бъде напълно завършено преди прилагане на разтвора. Така приготвеният разтвор, според изискванията, се разрежда допълнително с 100 ml разтвор за инфузия, несъдържащ калций (0,9% об./г. разтвор на натриев хлорид или 5% об./г. разтвор на глюкоза). Ако е бил съхраняван в хладилник, разтворът трябва да се остави да достигне стайна температура преди прилагането му.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

Представител на притежателя на разрешението за употреба в България:

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11
Младост 4, София 1715
Тел: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germany

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20010570

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА: 23.12.2005г.

