

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕНДРОВІСТА

(ZOLENDROVISTA)

Склад:

діюча речовина: zoledronic acid;

5 мл концентрату містять 4 мг кислоти золедронової безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золедронової моногідрату;

1 мл концентрату містить 0,8 мг кислоти золедронової безводної (у формі золедронової кислоти моногідрату);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрату дигідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ М05В А08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Золедроніва кислота належить до нового класу бісфосфонатів, що специфічним чином діють на кісткову тканину. Вона є одним із найпотужніших серед відомих на сьогодні інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції.

Селективна дія бісфосфонатів на кістки базується на їхній високій спорідненості з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібіції остеокластичної активності, дотепер не з'ясований. Дослідження на тваринах встановили, що золедроніва кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібіції остеокластичної кісткової резорбції, золедроніва кислота чинить пряму

протипухлинну дію на культивовані клітини мієломи та раку молочної залози людини завдяки інгібіції проліферації клітин та індукції апоптозу. Це вказує на те, що золедренова кислота може мати антиметастатичні властивості. В доклінічних дослідженнях були продемонстровані такі властивості:

In vivo - інгібіція остеокластної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, що зменшує ріст пухлини, антиангіогенну дію (дія на судини, що призводить до зменшення кровопостачання пухлини), протибольову дію. *In vitro* - інгібіція остеобластної проліферації, цитостатична дія, проапоптостатична дія на пухлинні клітини, синергічний цитостатичний ефект з іншими протипухлинними лікарськими засобами, антиадгезивна та антиінвазивна дія.

Фармакокінетика.

Дані з фармакокінетики при метастазах у кістці отримані після одноразової і повторних 5- і 15-хвилинних інфузій 2 мг, 4 мг, 8 мг і 16 мг золедренової кислоти 64 пацієнтам. Фармакокінетичні параметри не залежать від дози лікарського засобу.

Після початку інфузії золедренової кислоти плазмові концентрації лікарського засобу швидко збільшуються, досягаючи піка наприкінці інфузії, далі відбувається швидке зменшення концентрації на 10 % від пікового значення після 4 годин і на < 1 % від пікового значення – після 24 годин з послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не перевищують 0,1 % від піку, до другої інфузії на 28-й день. Золедренова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками в 3 етапи: швидке двофазне виведення лікарського засобу із системної циркуляції з періодом напіввиведення $t_{1/2\alpha}$ 0,24 години і $t_{1/2\beta}$ = 1,87 години і тривала фаза з кінцевим періодом напіввиведення $t_{1/2\gamma}$ = 146 годин. Не відзначено кумуляції лікарського засобу у плазмі крові при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедренова кислота не піддається метаболізму і виводиться нирками у незміненому вигляді. Протягом перших 24 годин у сечі виявляється 39 ± 16 % введеної дози. Решта лікарського засобу в основному зв'язується з кістковою тканиною. Потім повільно відбувається зворотне вивільнення золедренової кислоти з кісткової тканини у системний кровотік і її виведення нирками. Загальний кліренс лікарського засобу в організмі становить $5,04 \pm 2,5$ л/год і не залежить від дози лікарського засобу, статі, віку, расової приналежності і маси тіла пацієнта. Збільшення часу інфузії з 5 до 15 хв призводить до зменшення концентрації золедренової кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу у плазмі крові (AUC). Варіабельність фармакокінетичних параметрів золедренової кислоти у різних пацієнтів була високою, як і в інших бісфосфонатів.

Дані з фармакокінетики золедренової кислоти у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедренова кислота не інгібує фермент P_{450} людини і не піддається біотрансформації; за даними експериментальних досліджень, проведених на тваринах, із калом виводиться менше 3 % введеної дози, що дає можливість припустити, що стан функції печінки не впливає на фармакокінетику золедренової кислоти.

Нирковий кліренс золедренової кислоти корелює із кліренсом креатиніну, нирковий кліренс становить 75 ± 33 % кліренсу креатиніну, що досягав у середньому 84 ± 29 мл/хв (діапазон 22-143 мл/хв) у 64 онкологічних пацієнтів, включених у дослідження. Аналіз групи пацієнтів показав, що у пацієнтів із кліренсом креатиніну 20 мл/хв (гостра ниркова недостатність) та 50 мл/хв (середня ниркова недостатність) відносний кліренс золедренової кислоти – 37 % та 72 % відповідно. Однак дані з фармакокінетики у хворих із гострою нирковою недостатністю (< 30 мл/хв) обмежені.

Виявлена низька спорідненість золедронової кислоти з клітинними компонентами крові. Зв'язування з білками плазми крові є низьким, незв'язана фракція – від 60 % при 2 нг/мл до 77 % – при 2000 нг/мл золедронової кислоти.

Особливі популяції.

Діти.

Обмежені фармакокінетичні дані щодо дітей з тяжкою формою порушення остеогенезу дають можливість припустити, що фармакокінетика золедронової кислоти у дітей віком від 3 до 17 років аналогічна такій у дорослих при застосуванні в еквівалентних дозах (мг/кг). Вік, маса, стать і кліренс креатиніну, як виявилось, не впливають на системну експозицію золедронової кислоти.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовбура, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.
- Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини (золедронової кислоти), інших бісфосфонатів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Вагітність або період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічних досліджень одночасно зі золедроновою кислотою часто призначали інші лікарські засоби – протипухлинні лікарські засоби, діуретики, антибіотики, аналгетики. Будь-яких клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими у процесі досліджень *in vitro*, золедроніва кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові та не інгібує ферменти системи цитохрому P₄₅₀. Проте спеціальні клінічні дослідження щодо вивчення лікарської взаємодії не проводилися. Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і аміноглікозидів, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, унаслідок чого рівень кальцію в сироватці крові може залишатися зниженим довше, ніж потрібно. Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і петльових діуретиків, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, внаслідок чого може виникнути гіпокальціємія. Слід бути обережними при призначенні даного лікарського засобу та інших

потенційно нефротоксичних лікарських засобів. Необхідно враховувати можливість розвитку гіпомагніємії протягом лікування. У пацієнтів із множинною мієломою при внутрішньовенному введенні бісфосфонатів у комбінації з талідомідом збільшується ризик розвитку ниркової недостатності. Повідомлялося про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які застосовували одночасно золедронову кислоту та антиангіогенні (зменшують кровопостачання пухлини) лікарські засоби.

Особливості застосування.

Загальні

Перед введенням лікарського засобу ЗолендроВіста слід переконатися в достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів із легкими і помірними порушеннями функції нирок. Необхідно уникати гіпергідратації у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності. Стандартні метаболічні показники, пов'язані з гіперкальціємією, такі як рівень кальцію, фосфатів і магнію, потрібно ретельно перевірити після початку застосування лікарського засобу. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

Неліковані пацієнти з гіперкальціємією зазвичай мають деякі порушення функції нирок, тому необхідний ретельний моніторинг показників функції нирок.

Пацієнти, які одержують терапію ЗолендроВістою, не повинні одночасно застосовувати інші лікарські засоби, що містять золедронову кислоту, а також не повинні застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

Порушення функції нирок

При вирішенні питання щодо застосування лікарського засобу хворим із гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, на тлі порушення функції нирок слід оцінити стан хворого і зробити висновок про те, чи переважає потенційна користь від лікування над можливим ризиком.

При прийнятті рішення про лікування пацієнтів із метастазами в кістки з метою запобігання симптомам, пов'язаним із захворюваннями хребта, слід враховувати, що ефект від застосування лікарського засобу починає проявлятися через 2-3 місяці.

Були повідомлення щодо ниркових дисфункцій, пов'язаних із застосуванням бісфосфонатів. Фактори, які збільшують можливість порушення функції нирок, включають дегідратацію, раніше існуючі порушення функції нирок, багаторазові цикли лікарського засобу ЗолендроВіста або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії в коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні лікарського засобу ЗолендроВіста в дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, порушення функції нирок можливе. Випадки порушення функції нирок, прогресування до ниркової недостатності та потреби в діалізі спостерігались у пацієнтів після введення початкової дози або одноразової дози золедронової кислоти 4 мг.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові спостерігається також у деяких пацієнтів, які постійно приймають лікарський засіб ЗолендроВіста у рекомендованих дозах для запобігання виникненню симптомів, пов'язаних із захворюваннями хребта, хоча це

відбувається досить рідко. Перед прийомом кожної дози Золендровісти у пацієнтів необхідно оцінювати рівень креатиніну в сироватці крові. Після початку лікування пацієнтам із метастазами в кістки та жінкам із ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози лікарського засобу Золендровіста (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, у яких спостерігаються порушення функції нирок під час лікування, прийом лікарського засобу можна відновлювати лише тоді, коли рівень креатиніну повернеться до початкового значення в межах 10 % початкової величини. При поновленні терапії Золендровісту застосовують у тій самій дозі, що і до тимчасового припинення.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі лікарського засобу Золендровіста, на функцію нирок, у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних із клінічної безпеки щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю креатинін сироватки становить ≥ 400 мкмоль/л або $\geq 4,5$ мг/дл для пацієнтів із гіперкальціємією, що індукована пухлиною, та креатинін сироватки становить ≥ 265 мкмоль/л або ≥ 3 мг/дл – для пацієнтів із метастазами в кістки та у жінок із ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток відповідно) і лише обмеженими фармакокінетичними даними щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Застосування лікарського засобу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Порушення функції печінки

Відсутні певні рекомендації для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, оскільки доступні лише обмежені клінічні дані.

Остеонекроз щелепи

Повідомлялося про остеонекроз щелепи, переважно в онкологічних пацієнтів, які одержували схему лікування, що включала бісфосфонати, у тому числі й золендронову кислоту.

Багато із цих пацієнтів отримували також хіміотерапію і застосовували кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Багато хто з пацієнтів мали ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомієліт.

Початок лікування або новий курс лікування слід відкласти, якщо у пацієнтів наявні незагоєні відкриті ураження м'яких тканин у порожнині рота, за винятком медичних надзвичайних ситуацій. До початку лікування бісфосфонатами пацієнтам із супутніми факторами ризику рекомендується провести стоматологічний огляд з відповідним профілактичним стоматологічним лікуванням та індивідуальною оцінкою користі та ризику.

Необхідно враховувати такі фактори ризику для оцінки індивідуальних ризиків розвитку остеонекрозу щелепи:

- Активність бісфосфонатів (більший ризик для більш активних складових), спосіб введення (більший ризик для парентерального введення) та кумулятивну дозу.
- Рак, супутні захворювання (наприклад, анемія, коагулопатія, інфекція), паління.
- Супутнє лікування: хіміотерапія, застосування інгібіторів ангіогенезу, променева терапія шиї

та голови, терапія кортикостероїдами.

- Дентальні захворювання в анамнезі, недостатня гігієна порожнини рота, періодонтитні захворювання, інвазивні дентальні процедури та неприпасований зубний протез. До початку лікування бісфосфонатами потрібно проводити огляд порожнини рота з відповідною стоматологічною профілактикою.

Всіх пацієнтів слід попередити про необхідність підтримувати гігієну порожнини рота, проходити звичайні стоматологічні огляди і повідомляти про появу таких симптомів як рухомість зубів, біль або припухлість, незагойні рани, під час лікування бісфосфонатами. Під час терапії цим пацієнтам по можливості слід уникати інвазивних стоматологічних процедур. Стоматологічна операція може погіршити стан пацієнтів, у яких під час терапії бісфосфонатами розвинувся остеонекроз щелепи. Відсутні дані щодо пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, щоб з'ясувати, чи знижується ризик розвитку остеонекрозу щелепи при припиненні застосування бісфосфонатів. Лікар повинен керуватися планом ведення кожного пацієнта, що ґрунтується на індивідуальній оцінці користі/ризиків. Режим лікування для пацієнтів, у яких виникає остеонекроз щелепи, повинен розроблятися сумісно лікуючим лікарем і стоматологом або хірургом-стоматологом, що має досвід лікування пацієнтів з остеонекрозом щелепи. Слід розглянути можливість тимчасової відміни золедронові кислоти до нормалізації стану та максимального зменшення факторів ризику.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу спостерігався при прийомі бісфосфонатів, в основному під час тривалої терапії. Можливі фактори ризику остеонекрозу зовнішнього слухового проходу включають використання стероїдів, хіміотерапію та/або місцеві фактори ризику, такі як інфекції або травми. Можливість остеонекрозу зовнішнього слухового проходу слід розглянути у пацієнтів, які отримують бісфосфонати та скаржаться на симптоми з боку органів слуху, в тому числі на хронічні інфекції вуха. Надходили спорадичні повідомлення про виникнення остеонекрозу інших кісток, включаючи стегнову кістку і кістки таза, у дорослих пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували терапію бісфосфонатами.

Кістково-м'язовий біль.

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про сильний, іноді інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м'язах у пацієнтів, які застосовували бісфосфонати. Проте такі повідомлення були поодинокими. Ця категорія препаратів включає і золедронову кислоту. Час до початку появи симптомів варіював від одного дня до декількох місяців від початку лікування. У більшості пацієнтів після припинення лікування зменшувалася вираженість симптомів. У даній категорії пацієнтів відзначали рецидив симптомів, якщо лікування відновлювали тим же лікарським засобом або іншим бісфосфонатом.

Атиповий перелом стегнової кістки.

Атипові підвертлюгові та діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, насамперед у пацієнтів, яким протягом тривалого часу лікували остеопороз. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі в будь-якому місці вздовж стегна від трохи нижче малого вертлюга до трохи вище надвиростків. Ці переломи виникають після мінімальної травми чи без неї, і деякі пацієнти відчувають біль у стегні або паху, що часто

асоціюється із рентгенологічними ознаками стрес-перелому, за кілька тижнів або місяців до виникнення повного перелому стегна. Переломи часто двобічні, тому другу стегнову кістку потрібно обстежити у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і які перенесли перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про погане загоєння таких переломів. На підставі індивідуальної оцінки ризику і користі слід вирішити питання про припинення бісфосфонатної терапії для пацієнтів із підозрою на атипові переломи стегна.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнт повинен повідомити лікаря про будь-який біль у тазу, стегні або паху, а кожного пацієнта з такими симптомами потрібно обстежити на наявність неповного перелому стегнової кістки.

Гіпокальціємія.

Зафіксовано гіпокальціємію у пацієнтів, які застосовували золедронову кислоту; випадки серцевих аритмій та неврологічні реакції (включаючи епілептичні напади, гіпостезію, заціпеніння та тетанію), вторинні до тяжкої гіпокальціємії; випадки тяжкої гіпокальціємії, що потребують госпіталізації. У деяких випадках гіпокальціємія може загрожувати життю. Слід проявляти обережність при одночасному застосуванні золедронової кислоти з лікарськими засобами, які можуть спричинити гіпокальціємію, оскільки вони можуть виявляти синергічний ефект, що призводить до тяжкої гіпокальціємії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Перед початком терапії необхідно перевірити рівень кальцію в сироватці крові та провести його корекцію при необхідності. Лікування таких пацієнтів повинно бути адекватно доповнено препаратами кальцію і вітаміном D.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Натрій.

Лікарський засіб Золендровіста містить 24 мг/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб Золендровіста протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає достатніх даних щодо застосування золедронової кислоти вагітним жінкам. Дослідження репродукції у тварин показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

Період годування груддю.

Невідомо, чи проникає золедроніва кислота у грудне молоко.

Фертильність.

Золедронову кислоту оцінювали у щурів щодо можливого несприятливого впливу на фертильність. Результати досліджень не дозволили визначити вплив золедронової кислоти на фертильність у людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Побічні реакції лікарського засобу, такі як запаморочення та сонливість, можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, тому необхідно бути обережними при керуванні автотранспортом та роботі зі складними механізмами в період застосування лікарського засобу.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб повинен вводити тільки лікар, який має досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

Перед введенням 5 мл концентрату ЗолендроВісти, що містить 4 мг золедронової кислоти, розводять у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Готовий розчин для інфузій вводять у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хв.

Концентрат ЗолендроВісти не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій або інші двовалентні катіони, такими як лактатний розчин Рінгера, і необхідно вводити у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії з використанням окремої інфузійної системи.

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

Дорослі та пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза золедронової кислоти становить 4 мг у вигляді інфузії кожні 3-4 тижні.

Пацієнтам також необхідне щоденне призначення препаратів кальцію перорально у дозі 500 мг і 400 МО вітаміну D на добу.

При вирішенні питання щодо лікування пацієнтів із метастатичними ураженнями кісток для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженнями кісткової тканини необхідно враховувати, що початок ефекту від лікування настає через 2-3 місяці.

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

Дорослі та пацієнти літнього віку.

При застосуванні лікарського засобу у зв'язку з гіперкальціємією (вміст кальцію в сироватці крові із коригуванням на альбумін $\geq 12,0$ мг/дл або 3,0 ммоль/л) рекомендоване одноразове введення 4 мг золедронової кислоти.

Порушення функції нирок.

Гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною.

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок можливе після ретельної оцінки ризику застосування лікарського

засобу та очікуваної користі. Клінічний досвід застосування лікарського засобу пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові > 400 мкмоль/л або > 4,5 мг/дл відсутній. Пацієнтам із гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, з рівнем креатиніну в сироватці крові < 400 мкмоль/л або < 4,5 мг/дл корекція дози не потрібна. *Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженнями кісткової тканини, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.*

На початку лікування золедроновою кислотою пацієнтів із множинною мієломою або метастатичним ураженням кісток внаслідок солідної пухлини слід визначити рівень креатиніну в сироватці крові та кліренс креатиніну. Кліренс креатиніну розраховується за формулою Кокрофта-Голтаї рівня креатиніну в сироватці крові. Лікарський засіб ЗолендроВіста не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок до початку терапії (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Клінічні дослідження щодо застосування лікарського засобу пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові > 265 мкмоль/л або ≥ 3 мг/дл не проводилися.

Пацієнтам із метастатичними ураженнями кісток при порушенні функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості до початку терапії (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендуються такі дози лікарського засобу:

Початковий рівень кліренсу креатиніну, мл/хв	Рекомендована доза золедронової кислоти, мг*
> 60	4
50-60	3,5
40-49	3,3
30-39	3

*Дози розраховані з допущенням заданої $AUC=0,66$ мг•год/л (кліренс креатиніну 75 мл/хв). Для пацієнтів із порушеннями функції нирок передбачається зменшення дози до такого рівня, при якому досягається така AUC , як і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 75 мл/хв.

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози лікарського засобу. У разі порушення функції нирок лікування потрібно відмінити. У процесі клінічних досліджень порушення функції нирок були визначені таким чином:

- для пацієнтів з нормальним початковим рівнем креатиніну в сироватці крові (< 1,4 мг/дл або < 124 мкмоль/л) - підвищення на 0,5 мг/дл або 44 мкмоль/л;
- для пацієнтів зі зміненим початковим рівнем креатиніну в сироватці крові (> 1,4 мг/дл, або > 124 мкмоль/л) - підвищення на 1 мг/дл або 88 мкмоль/л.

Під час клінічних досліджень терапію золедроновою кислотою відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня в межах 10 % початкової величини. Терапію золедроновою кислотою слід відновлювати у тій же дозі, що й до переривання лікування.

Діти

Безпека та ефективність золедронової кислоти у дітей віком від 1 до 17 років не з'ясована. Немає рекомендацій щодо способу застосування у дітей.

Інструкції щодо приготування доз золедронової кислоти.

Для внутрішньовенного введення.

5 мл концентрату лікарського засобу, що містить 4 мг золедронової кислоти, слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % глюкози для внутрішньовенної інфузії.

Пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості рекомендовані знижені дози лікарського засобу ЗолендроВіста.

Інструкція щодо приготування знижених доз лікарського засобу:

Набрати відповідний об'єм концентрату, як вказано нижче:

- 4,4 мл відповідає 3,5 мг;

- 4,1 мл відповідає 3,3 мг;

- 3,8 мл відповідає 3 мг.

Необхідну кількість рідкого концентрату слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % глюкози для внутрішньовенної інфузії.

Перед введенням лікарського засобу ЗолендроВіста і після цього потрібно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Діти.

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлені.

Передозування.

Симптоми. Клінічний досвід терапії гострого передозування золедроновою кислотою обмежений. Зафіксоване помилкове застосування золедронової кислоти у дозі до 48 мг.

Лікування. Пацієнти, яким застосовували золедронову кислоту у дозі, що перевищує рекомендовану, повинні знаходитися під постійним медичним наглядом, оскільки можливе порушення функції нирок (у т.ч. ниркова недостатність), зміна електролітного складу сироватки крові (в т.ч. концентрація кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії показано проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом 3 днів після застосування золедронової кислоти повідомляли про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгію, міалгію, озноб і артрит із набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.

У разі застосування золедронової кислоти виявлено такі важливі побічні реакції: порушення функції нирок, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція

передсердь, анафілаксія, інтерстиціальна хвороба легенів. Інформація про частоту побічних реакцій при застосуванні золедронової кислоти в дозі 4 мг ґрунтується головним чином на даних, отриманих при проведенні тривалої терапії. Побічні реакції, пов'язані зі застосуванням золедронової кислоти, подібні до тих, про які повідомлялося при застосуванні інших бісфосфонатів, і можуть розвиватися приблизно в одній третині всіх пацієнтів.

Інформація про нижче вказані побічні реакції була зібрана під час клінічних досліджень, переважно після тривалого лікування золедроновою кислотою.

Побічні реакції класифіковані за частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити, виходячи з наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

часто - анемія;

нечасто - тромбоцитопенія, лейкопенія;

рідко - панцитопенія.

З боку нервової системи:

часто - головний біль;

нечасто - парестезія, запаморочення, смакові розлади, гіпостезія, гіперстезія, тремор, сонливість;

дуже рідко - епілептичні напади, гіпостезія, заціпеніння та тетанія (вторинний до гіпокальціємії).

З боку психіки:

нечасто - занепокоєність, розлади сну;

рідко - сплутаність свідомості.

З боку органів зору:

часто - кон'юнктивіт;

нечасто - помутніння зору, склерит та запалення очниці;

рідко - увеїт;

дуже рідко - епісклерит.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто - нудота, блювання, анорексія;

нечасто - діарея, запор, абдомінальний біль, диспепсія, стоматит, сухість у роті.

З боку дихальної системи:

нечасто - диспное, кашель, бронхokonстрикція;

рідко - інтерстиціальна хвороба легенів.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

нечасто - свербіж, висипання (включаючи еритематозні та макулярні висипання), підвищена пітливість.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини:

часто - біль у кістках, міалгія, артралгія, генералізований біль;

нечасто - м'язові судоми, остеонекроз щелепи;

дуже рідко - остеонекроз зовнішнього слухового проходу (несприятливі реакції, типові для бісфосфонатів) та інших кісток, включаючи стегнову кістку і кістки таза.

З боку серцево-судинної системи:

нечасто - артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, артеріальна гіпотензія, що спричинює синкопе та циркуляторний колапс;

рідко - брадикардія;

дуже рідко - серцева аритмія (вторинна до гіпокальціємії).

З боку нирок та сечостатевої системи:

часто - ниркові порушення;

нечасто - гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія;

рідко - набутий синдром Фанконі.

З боку імунної системи:

нечасто - реакції гіперчутливості;

рідко - ангіоневротичний набряк.

Загальні порушення і реакції у місці застосування лікарського засобу:

часто - гарячка, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи);

нечасто - реакції у місці ін'єкції (включаючи біль, подразнення, припухлість, затвердіння), астенія, периферичний набряк, біль у грудях, збільшення маси тіла, анафілактичні реакції/шок, кропив'янка;

рідко - артрит та набряки суглобів як симптоми гострофазової реакції.

Відхилення лабораторних показників:

дуже часто - гіпофосфатемія;

часто – підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові, гіпокальціємія;

нечасто – гіпомагніємія, гіпокаліємія;

рідко – гіперкаліємія, гіпернатріємія.

Порушення функції нирок

При застосуванні золедронової кислоти повідомляли про порушення функції нирок. На підставі аналізу даних з безпеки, отриманих у процесі реєстраційних досліджень золедронової кислоти щодо попередження побічних реакцій, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів із поширеними злоякісними захворюваннями частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними із золедроновою кислотою, була такою: множинна мієлома – 3,2 %, рак простати – 3,1 %, рак молочної залози – 4,3 %, рак легень та інші солідні пухлини – 3,2 %. Фактори, що можуть підвищувати ризик порушення функції нирок, включають дегідратацію, попереднє порушення функції нирок, багаторазові курси лікування золедронової кислоти або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Зафіксовано випадки порушення функції нирок, прогресування ниркової недостатності та виникнення необхідності проведення гемодіалізу при першому або одноразовому застосуванні золедронової кислоти в дозі 4 мг.

Остеонекроз щелепи.

Випадки остеонекрозу (в основному щелепи) зафіксовано переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які застосовували золедронову кислоту. Багато хто з цих пацієнтів мав прояви місцевої інфекції, включаючи остеомиєліт. Більшість випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Остеонекроз щелепи має багато встановлених факторів ризику, зокрема діагностований рак, супутня терапія (наприклад, хіміотерапія, променева терапія, кортикостероїди) та супутні захворювання (наприклад, анемія, коагулопатія, інфекції, захворювання ротової порожнини).

Хоча причинно-наслідкового зв'язку не доведено, цим пацієнтам рекомендовано уникати інвазивних стоматологічних процедур.

Фібриляція передсердь.

Зафіксовано ефективність і безпеку золедронової кислоти у пацієнок з постменопаузним остеопорозом, загальна частота розвитку фібриляції передсердь становила 2,5 % у групі пацієнок, які отримували золедронову кислоту в дозі 5 мг, і 1,9 % у групі плацебо. Причина виникнення підвищеної частоти розвитку фібриляції передсердь невідома. Гострофазові реакції.

Ці побічні реакції включають гарячку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею та артралгію, а також артрит із асоційованим опуханням суглобів, які можуть проявитися протягом перших 3 днів після інфузії лікарського засобу. Зазначену реакцію називають «грипоподібним» синдромом, або синдромом «після отримання препарату».

Атипові переломи стегнової кістки.

Протягом періоду постреєстраційного застосування рідко повідомлялося про такі реакції, як гострі підвертлюгові та діафізарні переломи стегнової кістки (небажана реакція на бісфосфонати).

Побічні реакції, зумовлені гіпокальціємією.

Гіпокальціємія є важливим ідентифікованим ризиком при застосуванні лікарського засобу за зареєстрованими показаннями. Дані клінічних та постмаркетингових досліджень свідчать про зв'язок між терапією золедроновію кислотою, повідомленнями про гіпокальціємію та розвитком вторинних серцевих аритмій. Крім того, є дані про зв'язок між гіпокальціємією та вторинними неврологічними реакціями, включаючи епілептичні напади, гіпостезію, заціпеніння та тетанію.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Після розведення: з мікробіологічної точки зору, лікарський засіб слід використати негайно.

Якщо лікарський засіб не був використаний одразу, його необхідно зберігати протягом 24 годин при температурі 2-8 °C після розкриття.

Охолоджений розчин повинен бути доведений до кімнатної температури перед введенням.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Концентрат лікарського засобу підлягає розведенню у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат лікарського засобу не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій або інші двовалентні катіони, такими як лактатний розчин Рінгера, його необхідно вводити у вигляді одноразової інфузії з використанням окремої системи для інфузій.

Дослідження зі скляними флаконами, а також кількома типами інфузійних пакетів та інфузійних систем, виготовлених із полівінілхлориду, поліетилену та поліпропілену (попередньо заповнених 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози), показали відсутність несумісності з вищезазначеними пакувальними матеріалами.

Упаковка.

По 5 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі з гумовою пробкою та алюмінієвою кришечкою. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, п^о1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.