ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА АС

(ZOLEDRONIC ACID-VISTA AC)

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 0,8529 мг кислоти золедронової безводної (у формі золедронової кислоти моногідрату);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат 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.

Золедронова 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, на сьогодні не з’ясований. Дослідження на тваринах встановили, що золедронова кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібіції остеокластичної кісткової резорбції, золедронова 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 золедронова 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, антиангіогенна дія (дія на судини, що призводить до зменшення кровопостачання пухлини), протибольова дія. *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, 4, 8 і 16 мг золедронової кислоти 64 пацієнтам. Фармакокінетичні параметри не залежать від дози лікарського засобу.

Після початку інфузії золедронової 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 піка, до другої інфузії на 28-й день. Золедронова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками у 3 етапи: швидке двофазне виведення лікарського засобу із системної циркуляції з періодом напіввиведення $t_{½\alpha}$ = 0,24 год і $t_{½\beta}$ = 1,87 год і тривала фаза з кінцевим періодом напіввиведення $t_{½\gamma}$ = 146 год. Не відзначено кумуляції лікарського засобу у плазмі при повторних введеннях кожні 28 днів.

Золедронова 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 поволі відбувається зворотне вивільнення золедронової кислоти з кісткової тканини у системний кровотік і її виведення нирками. Загальний кліренс лікарського засобу в організмі становить 5,04 ± 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 золедронової кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу у плазмі крові (AUC).

Варіабельність фармакокінетичних параметрів золедронової кислоти у різних пацієнтів була високою, як і в інших бісфосфонатів.

Дані з фармакокінетики золедронової кислоти у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедронова кислота не інгібує фермент Р450 людини і не піддається біотрансформації; за даними експериментальних досліджень, проведених на тваринах, з калом виводиться менше 3 % введеної дози, що дає можливість припускати, що стан функції печінки не впливає на фармакокінетику золедронової кислоти.

Нирковий кліренс золедронової 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 золедронової 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 низькі, незв'язана фракція — від 60 % при 2 нг/мл до 77 % при 2000 нг/мл золедронової кислоти.

Особливі популяції.

Діти.

Деякі 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 виявилося, не впливають на системну експозицію золедронової кислоти.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

– Для 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 з лікарським засобом «Золедронова кислота-Віста АС» часто призначали інші лікарські засоби: протипухлинні лікарські засоби, антибіотики, аналгетики. Жодних клінічно значущих взаємодій не відзначалося. За даними, отриманими в процесі досліджень *in vitro*, золедронова кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому Р450. 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, призначаючи «Золедронову кислоту-Віста АС» та інші потенційно нефротоксичні лікарські засоби. Слід також мати на увазі 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 отримували одночасне лікування «Золедроновою кислотою-Віста АС» та антиангіогенними лікарськими засобами (зменшують кровопостачання пухлини).

Особливості застосування.

Перед введенням лікарського засобу «Золедронова кислота-Віста АС» слід переконатися в достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів з легкими і помірними порушеннями функції нирок.

Слід уникати гіпергідратації у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності. Стандартні метаболічні показники, пов’язані з гіперкальціємією, такі як рівні кальцію, фосфатів і магнію, потрібно ретельно перевірити після початку терапії лікарським засобом «Золедронова кислота-Віста АС». Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригувальна терапія.

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

При остеопорозі та для лікування хвороби Паджета доступні й інші лікарські засоби, які містять золедронову кислоту як діючу речовину. Пацієнти, які одержують терапію «Золедроновою кислотою-Віста АС», не повинні одночасно приймати інші лікарські засоби, що містять золедронову кислоту.

Пацієнти, які одержують терапію «Золедроновою кислотою-Віста АС», також не повинні застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

Порушення функції нирок.

При вирішенні питання про 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.

Приймаючи рішення про лікування пацієнтів з 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 ниркової функції, включають дегідратацію, вже наявне порушення функції нирок,

багаторазові цикли лікування «Золедроновою кислотою-Віста АС» або іншими бісфосфонатами, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії в коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні «Золедронової кислоти-Віста АС» в дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе. Випадки погіршення ниркових функцій, прогресування до ниркової недостатності та виникнення 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 у рекомендованих дозах для запобігання виникненню симптомів, пов'язаних із захворюваннями хребта, хоча це відбувається досить рідко. Перед прийомом кожної дози «Золедронової кислоти-Віста АС» 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 постменопаузному 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 «Золедронової кислоти-Віста АС» (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 лікарський засіб «Золедронова кислота-Віста АС» застосовують у тій самій дозі, як і до тимчасового припинення.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі «Золедронової кислоти-Віста АС», на функцію нирок, у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних з клінічної безпеки щодо пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (визначається як креатинін сироватки — ≥ 400 мкмоль/л, або ≥ 4,5 мг/дл, для пацієнтів з гіперкальціємією, що індукована пухлиною; креатинін сироватки — ≥ 265 мкмоль/л, або ≥ 3 мг/дл, для пацієнтів із метастазами в кістки і для жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузному 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 «Золедронової кислоти-Віста АС» пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Порушення функції печінки.

Відсутні особливі 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 схеми лікування, що включали бісфосфонати, у тому числі й «Золедронову кислоту-Віста АС».

Багато з цих пацієнтів отримували також хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Багато хто з пацієнтів мав 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 й ризику.

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

- Активність бісфосфонатів (більший ризик при більш активних складових), спосіб введення (більший ризик у разі парентерального введення) та кумулятивну дозу.

- Рак, супутні захворювання (наприклад, анемія, коагулопатії, інфекція), паління.

- Супутнє лікування: хіміотерапія, застосування інгібіторів ангіогенезу, променева терапія шиї та голови, терапія кортикостероїдами.

- Дентальні захворювання в анамнезі, недостатня гігієна порожнини рота, періодонтичні 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 чи 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 припустити, знижує ризик розвитку остеонекрозу щелепи припинення лікування бісфосфонатами чи ні. Лікар повинен керуватися планом ведення кожного пацієнта, що ґрунтується на індивідуальній оцінці користі/ризику. Режим лікування для пацієнтів, у яких виникає остеонекроз щелепи, має розроблятися в тісній співпраці між лікарем-куратором і лікарем-стоматологом або хірургом-стоматологом, що має досвід лікування пацієнтів з остеонекрозом щелепи. Слід розглянути можливість тимчасової відміни золедронової 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. Фактори ризику остеонекрозу зовнішнього слухового проходу включають застосування стероїдів і 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 лікарських засобів включає і «Золедронову кислоту-Віста АС» (золедронову кислоту). Час до появи симптомів варіював від одного дня до декількох місяців від початку лікування. У більшості пацієнтів після припинення лікування

зменшувалася вираженість симптомів. У цієї категорії пацієнтів відзначали рецидив симптомів, якщо лікування відновлювали тим же лікарським засобом або іншим бісфосфонатом.

Атиповий перелом стегнової кістки.

Атипові підвертлюгові і діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, насамперед у пацієнтів, які отримували тривале лікування остеопорозу. 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 або без неї. 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 з підозрою на атипові переломи стегна.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам потрібно 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.

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

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Натрій.

«Золедронова кислота-Віста АС» містить 24 мг/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, які дотримуються контрольованої натрієвої дієти.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності і годування груддю.

Період вагітності.

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

Період годування груддю.

Невідомо, чи потрапляє золедронова кислота у грудне молоко.

Фертильність.

Золедронову кислоту застосовували щурам для вивчення 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 необхідна обережність під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами в період застосування «Золедронової кислоти-Віста АС».

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб повинні вводити тільки лікарі, які мають досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

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

Концентрат «Золедронової кислоти-Віста АС» 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, в тому числі 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 з метастатичним ураженням кісток для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, слід враховувати, що початок ефекту від лікування настає через 2–3 місяці.

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

Дорослі, в тому числі пацієнти літнього віку.

При застосуванні лікарського засобу у зв'язку з гіперкальціємією (вміст кальцію в сироватці крові із коригуванням на альбумін ≥ 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 й 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 ураженням кісткової тканини, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.*

На початку лікування пацієнтів із множинною мієломою або метастатичним ураженням кісток внаслідок солідної пухлини слід визначити рівень креатиніну в сироватці крові і кліренс креатиніну. Кліренс креатиніну розраховується за формулою Кокрофта-Голта. Золедронову кислоту-Віста АС не рекомендується застосовувати 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 метастатичним ураженням 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 лікарського засобу*
>60	4 мг золедронової кислоти
50–60	3,5 мг золедронової кислоти*
40–49	3,3 мг золедронової кислоти*
30–39	3 мг золедронової кислоти*

*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 рівня, при якому досягається така ж 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 «Золедронової кислоти-Віста АС». У разі порушення функції нирок лікування слід відмінити.

У процесі клінічних досліджень порушення функції нирок було визначене таким чином:

– для пацієнтів із 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-Віста АС» відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня в межах 10 % початкової величини. Терапію «Золедроновою кислотою-Віста АС» слід відновлювати у тій же дозі, що й до переривання лікування.

Педіатричні популяції.

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

Інструкції щодо приготування доз «Золедронової кислоти-Віста АС».

Для внутрішньовенного введення.

5 мл концентрату «Золедронової кислоти-Віста АС», 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 «Золедронова кислота-Віста АС».
Інструкція щодо приготування знижених доз «Золедронової кислоти-Віста АС».

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 «Золедронової кислоти-Віста АС» і після цього потрібно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Діти.

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлена.

Передозування.

Симптоми. Клінічний досвід терапії гострого передозування золедронової кислоти обмежений. Повідомлялося про помилкове застосування золедронової кислоти у дозі

до 48 мг.

Лікування. Пацієнти, яким застосували дозу лікарського засобу, що перевищує рекомендовану, повинні знаходитися під постійним медичним наглядом, оскільки може виникнути порушення функції нирок (у т. ч. ниркова недостатність), зміна електролітного складу сироватки (у т. ч. концентрацій кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії рекомендується проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом трьох днів після застосування лікарського засобу «Золедронова кислота-Віста АС» зазвичай повідомлялося про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгію, міалгію, озноб та артрити з набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.

У разі застосування «Золедронової кислоти-Віста АС» виявлено такі значущі побічні реакції: порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія, інтерстиціальна хвороба легенів. Інформація про частоту небажаних реакцій при застосуванні лікарського засобу у дозі 4 мг ґрунтується головним чином на даних, отриманих при проведенні тривалої терапії. Небажані реакції, пов’язані із застосуванням «Золедронової кислоти-Віста АС», подібні до тих, про які повідомлялося при застосуванні інших бісфосфонатів, і можуть розвиватися приблизно в однієї третини всіх пацієнтів.

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

Побічні реакції класифіковані за частотою їх виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 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, гіпестезія, гіперестезія, тремор, сонливість; дуже рідко — епілептичні напади, 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, бронхоконстрикція; рідко — інтерстиціальна хвороба легенів.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто — свербіж, висипання (включаючи еритематозні та макулярні висипи), 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, серцева аритмія (вторинна до гіпокальціємії).

З боку нирок та сечостатевої системи: часто — ниркові порушення; нечасто — гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія; рідко — набутий синдром Фанконі; частота невідома - тубулоінтерстиціальний нефрит.

З боку імунної системи: нечасто — реакції гіперчутливості; рідко — ангіоневротичний набряк.

Загальні порушення і реакції у місці введення: нечасто — гарячка, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи); рідко — 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.

Лабораторні показники: дуже часто — гіпофосфатемія; часто — підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові, гіпокальціємія; нечасто — гіпомагніємія, гіпокаліємія; рідко — гіперкаліємія, гіпернатріємія.

Порушення функції нирок.

При застосуванні лікарського засобу зафіксовано порушення функції нирок. За даними з безпеки, отриманими у процесі реєстраційних досліджень «Золедронової кислоти-Віста АС» щодо попередження небажаних явищ, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів із поширеними злоякісними захворюваннями, частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними із «Золедроновою кислотою-Віста АС», 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 підвищують ризик порушення функції нирок, включають дегідратацію, попереднє порушення функції нирок, багаторазові курси лікування «Золедроновою кислотою-Віста АС» або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Повідомлялося про випадки порушення функції нирок, прогресування ниркової недостатності і виникнення необхідності проведення гемодіалізу при першому або одноразовому застосуванні золедронової кислоти у дозі 4 мг.

Остеонекроз щелепи.

Про випадки остеонекрозу (в основному щелепи) повідомлялося переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували «Золедронову кислоту-Віста АС». Багато хто з цих пацієнтів мав прояви місцевої інфекції, включаючи остеомієліт. 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.

У процесі рандомізованого подвійно сліпого контрольованого клінічного дослідження, в якому оцінювалася ефективність і безпека застосування золедронової кислоти пацієнткам із постменопаузним остеопорозом, загальна частота розвитку фібриляції передсердь становила 2,5 % у групі пацієнток, які отримували золедронову кислоту в дозі 5 мг, і 1,9 % — у групі плацебо. Причина підвищення частоти розвитку фібриляції передсердь невідома.

Гострофазові реакції.

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

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 «Золедронової кислоти-Віста АС» за зареєстрованими показаннями. Дані клінічних та постмаркетингових досліджень свідчать про зв’язок між терапією «Золедроновою кислотою-Віста АС», повідомленнями про гіпокальціємію та розвитком вторинних серцевих аритмій. Крім того, є дані про зв’язок між гіпокальціємією і вторинними неврологічними реакціями, включаючи епілептичні напади, гіпестезію, 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 державну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Після розведення: з мікробіологічної точки зору, препарат слід використати негайно. Якщо препарат не був використаний одразу, зберігати при температурі 2–8 ºС протягом 24 годин

після відкриття.

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 «Золедронова кислота-Віста АС» 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, і 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 у флаконі, 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, n°1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.