

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛТА

ZOLTA

Склад:

діюча речовина: золедренова кислота (zoledronic acid);

5 мл концентрату містять 4 мг золедренової кислоти безводної, що відповідає 4,26 мг золедренової кислоти моногідрату;

допоміжні речовини: маніт (E 421), натрію цитрат (E 331), 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 M05B A08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Золедренова кислота належить до нового класу бісфосфонатів, що специфічним чином діють на кісткову тканину. Це один із найпотужніших серед відомих на сьогодні інгібіторів остеокластної кісткової резорбції.

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

Крім інгібіції остеокластної кісткової резорбції, золедренова кислота чинить пряму протипухлинну дію на культивовані клітини міеломи та раку молочної залози людини завдяки інгібіції проліферації клітин та індукції апоптозу. Це вказує на те, що золедренова кислота може мати антиметастатичні властивості. У доклінічних дослідженнях були продемонстровані такі властивості:

in vivo – інгібіція остеокластної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, що зменшує ріст пухлини, чинить антиангіогенну (дія на судини, що

призводить до зменшення кровопостачання пухлини) та протибольову дію;

in vitro – інгібіція остеобластної проліферації, цитостатична дія, проапоптостатична дія на пухлинні клітини, синергічний цитостатичний ефект з іншими протипухлинними препаратами, антиадгезивна та антиінвазивна дія.

Фармакокінетика.

Дані з фармакокінетики при метастазах у кістках 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 препарату.

Після початку інфузії золедронової кислоти плазмові концентрації препарату швидко збільшуються, досягаючи піка наприкінці інфузії, далі відбувається швидке зменшення концентрації до <10 % від пікового значення після 4 годин і до <1 % від пікового значення після 24 годин з послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не перевищують 0,1 % від піка, до введення другої інфузії на 28-й день.

Золедренова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками у 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату зі системної циркуляції з періодом напіввиведення $t_{1/2\alpha} = 0,24$ години і $t_{1/2\beta} = 1,87$ години, потім тривала фаза елімінації з кінцевим періодом напіввиведення $t_{1/2\gamma} = 146$ годин. Не відзначено кумуляції препарату 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 препарату 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 препарату в організмі становить $5,04 \pm 2,5$ л/годину і не залежить від дози препарату, статі, віку, расової приналежності і маси тіла пацієнта. Збільшення тривалості інфузії від 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, як і інших бісфосфонатів, у різних пацієнтів була високою.

Дані з фармакокінетики золедронової кислоти для пацієнтів із гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими в дослідженнях *in vitro*, золедренова кислота не інгібує фермент P450 людини і не піддається біотрансформації. Згідно з експериментальними дослідженнями, проведеними на тваринах, із 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 з 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, які брали участь у дослідженні. 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 становить 37 % та 72 % відповідно. Однак дані з фармакокінетики у хворих із гострою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) обмежені.

Виявлена низька спорідненість золедронової кислоти з клітинними компонентами крові. Зв'язування з білками плазми крові низьке, 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 тіла, стать пацієнта 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 стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними пухлинами на пізніх стадіях.
- Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини (золедронової кислоти), інших бісфосфонатів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу.

Вагітність або період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічних досліджень золедроніва кислота часто призначалась разом з іншими лікарськими засобами, зокрема протипухлинними препаратами, діуретиками, антибіотиками, анальгетиками. 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 і не інгібує ферменти цитохрому P450. Проте спеціальні клінічні дослідження щодо вивчення лікарської взаємодії не проводилися.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному введенні бісфосфонатів і аміноглікозидів, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, внаслідок 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

можливий розвиток гіпокальціємії. Слід бути обережними при призначенні золедронової кислоти та інших потенційно нефротоксичних препаратів. Також необхідно враховувати можливість розвитку гіпомагніємії протягом лікування.

У пацієнтів з множинною мієломою при внутрішньовенному введенні бісфосфонатів у комбінації з талідомідом клінічно значущих взаємодій не відмічено.

Повідомлялося про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які отримують одночасне лікування золедроновою кислотою та антиангіогенними (зменшують кровопостачання пухлини) лікарськими засобами.

Особливості застосування.

Загальні

Перед введенням даного лікарського засобу слід переконатися в достатній гідратації 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 рівень кальцію, фосфатів і магнію, потрібно ретельно перевірити після початку терапії золедроновою кислотою. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

Пацієнти з нелікованою гіперкальціємією зазвичай мають деякі порушення функції нирок, тому необхідний ретельний моніторинг показників функції нирок.

Пацієнти, які одержують терапію золедроновою кислотою, не повинні одночасно приймати інші препарати, що містять золедронову кислоту або інші бісфосфонатовмісні препарати.

Порушення функції нирок

При вирішенні питання про застосування даного лікарського засобу хворим з 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 препарату 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 існуюче порушення функції нирок, багаторазові цикли застосування золедронової кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії в коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні золедронової кислоти у дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, порушення функції нирок залишається можливим. Повідомлялося про порушення функції нирок, прогресування до ниркової недостатності та проведення діалізу у пацієнтів після введення початкової дози або одноразової дози 4 мг золедронової кислоти.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові спостерігається також у деяких пацієнтів, які постійно приймають препарат у рекомендованих дозах для запобігання виникненню симптомів, пов'язаних із захворюваннями хребта, хоча це відбувається досить рідко.

Перед прийомом кожної дози препарату пацієнтів необхідно обстежити щодо рівня креатиніну в сироватці крові. На початку лікування для пацієнтів із метастазами в кістки та жінкам із ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози золедронової кислоти (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, у яких під час лікування спостерігаються порушення функції нирок, прийом препарату можна відновлювати лише тоді, коли рівень креатиніну повернеться до початкового значення у межах 10 % від початкової величини. Лікування золедроновою кислотою відновлюють у тій же дозі, що вводилася до тимчасового припинення.

Через можливий вплив золедронової кислоти на функцію нирок у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних з клінічної безпеки щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (креатинін у сироватці крові ≥ 400 мкмоль/л або $\geq 4,5$ мг/дл, для пацієнтів з гіперкальціємією, що індукована пухлиною, та креатинін у сироватці крові ≥ 265 мкмоль/л або ≥ 3 мг/дл, для пацієнтів з метастазами у кістки та у жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази 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 пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Порушення функції печінки

Рекомендації для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю відсутні, оскільки доступні лише обмежені клінічні дані.

Остеонекроз щелепи

Про остеонекроз щелепи повідомлялося переважно в онкологічних пацієнтів, які одержували схеми лікування, що включали бісфосфонати, у тому числі й золедронову кислоту. Велика кількість 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 повинен бути відкладений у пацієнтів із незагоєними відкритими ураженнями м'яких тканин у ротовій порожнині, за винятком надзвичайних медичних ситуацій.

До початку лікування бісфосфонатами пацієнтам зі 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 кумулятивна доза;

- рак, супутні захворювання (наприклад, анемія, коагулопатія, інфекція), паління;
- дентальні захворювання в анамнезі, недостатня гігієна ротової порожнини, періодонтитні захворювання, інвазивні дентальні процедури та неприпасований зубний протез.

До початку лікування бісфосфонатами потрібно проводити огляд ротової порожнини з відповідною стоматологічною профілактикою. Під час терапії цим пацієнтам по можливості слід уникати інвазивних стоматологічних процедур.

Пацієнтам, у яких розвивається остеонекроз щелепи протягом терапії бісфосфонатами, стоматологічна операція може погіршити стан. Відсутні дані щодо пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, для визначення, чи знижує ризик розвитку остеонекрозу щелепи припинення лікування бісфосфонатами чи ні. Режим лікування для пацієнтів, у яких виникає остеонекроз щелепи, повинні розробляти в тісній співпраці особистий лікар і лікар-стоматолог або хірург-стоматолог, що мають 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

Під час прийому бісфосфонатів спостерігався остеонекроз зовнішнього слухового проходу, в основному під час тривалої терапії. Можливі фактори ризику остеонекрозу зовнішнього слухового проходу включають застосування стероїдів та 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, у тому числі на хронічні інфекції вуха.

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 золедронову кислоту. Час до початку появи симптомів варіювався від одного дня до кількох місяців від початку лікування. У більшості пацієнтів після припинення лікування зменшувалася вираженість симптомів. У даній категорії пацієнтів відзначали рецидив симптомів, якщо відновлювали лікування золедроновою кислотою або іншим бісфосфонатом.

Атиповий перелом стегнової кістки

Атипові підвертлюгові і діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, насамперед у пацієнтів, які отримують тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі у будь-якому місці вздовж стегна трохи нижче від малого вертлюга до трохи вище надвиростків. Дані переломи виникають після мінімальної травми або без неї, і деякі пацієнти відчувають біль у стегні або паху, що часто асоціюється з рентгенологічними ознаками стрес-перелому, за кілька тижнів або місяців до виникнення повного перелому стегна. Переломи часто двобічні, тому пацієнтам, які отримують бісфосфонатну терапію та перенесли перелом стегнової кістки, необхідно обстежити другу стегнову кістку. Також повідомлялося про тривале загоєння таких переломів. На підставі індивідуальної оцінки ризику і користі слід вирішити питання про припинення бісфосфонатної терапії пацієнтів із підозрою на атипові переломи стегна.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам необхідно повідомляти лікаря про будь-який біль у тазу, стегні або паху, а кожного пацієнта з такими симптомами слід обстежити на наявність неповного перелому стегнової кістки.

Гіпокальціємія

Повідомлялось про гіпокальціємію у пацієнтів, які застосовували золедронову кислоту. Надходила інформація про серцеві аритмії та неврологічні реакції (включаючи епілептичні напади, заціпеніння та тетанію), вторинні до тяжкої гіпокальціємії. Повідомлялось про випадки тяжкої гіпокальціємії, що потребує госпіталізації. Іноді гіпокальціємія може загрожувати життю.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію на флакон, тобто практично не містить натрій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності і годування груддю.

Період вагітності

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

Період годування груддю

Невідомо, чи потрапляє золедроніва кислота у грудне молоко.

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

Побічні реакції препарату, 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.

Спосіб застосування та дози.

Препарат ЗОЛТА вводять тільки лікарі, які мають досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

Перед введенням 5 мл концентрату, 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 даного 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 внутрішньовенної інфузії з використанням окремої інфузійної системи.

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

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку

Рекомендована доза препарату ЗОЛТА становить 4 мг золедронової кислоти 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.

Рішення про лікування пацієнтів з метастатичним ураженням кісток для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, має враховувати, що початок ефекту від лікування настає через 2–3 місяці.

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку

Рекомендована доза препарату при гіперкальціємії (вміст кальцію в сироватці крові із коригуванням на альбумін $\geq 12,0$ мг/дл або 3,0 ммоль/л) становить 4 мг у вигляді одноразової інфузії.

Порушення функції нирок

Гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок можливе тільки після оцінки ризиків та очікуваної користі такого лікування. Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із рівнем креатиніну у сироватці крові >400 мкмоль/л або $>4,5$ мг/дл відсутні. Пацієнтам із гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, з рівнем креатиніну у сироватці крові <400 мкмоль/л або $<4,5$ мг/дл, корекція дози не потрібна (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Починаючи лікування препаратом пацієнтів з множинною мієломою або метастатичним ураженням кісток внаслідок твердих пухлин, слід визначити рівень креатиніну в сироватці крові і кліренс креатиніну. Кліренс креатиніну розраховується за рівнем креатиніну в сироватці крові за формулою Кокрофта-Голта. Препарат ЗОЛТА не рекомендується приймати пацієнтам з наявною тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Клінічні дослідження щодо застосування золедронової кислоти пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові >265 мкмоль/л або >3 мг/дл не проводилися.

Рекомендовані дози препарату для пацієнтів із метастатичним ураженням кісток при порушенні функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості до початку терапії (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв):

Початковий рівень кліренсу креатиніну (мл/хв) Рекомендована доза золедронової кислоти (мг)*
>60

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 препарату ЗОЛТА, у разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. У процесі досліджень порушення ступеня ниркової недостатності було визначено 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 досліджень терапію золедроновіою кислотою відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня в межах 10% від початкової величини (див. розділ «Особливості застосування»). Терапію препаратом ЗОЛТА слід відновлювати у тій дозі, яку призначали до переривання лікування.

Педіатричні популяції

Для дітей віком від 1 до 17 років безпеку та ефективність застосування золедроновіою кислоти не встановлено. Немає рекомендацій щодо застосування лікарського засобу дітям.

Інструкції щодо приготування доз ЗОЛТА

Для внутрішньовенного введення.

5 мл концентрату ЗОЛТА, що містить 4 мг золедроновіою кислоти, слід розвести у 100 мл стерильного $0,9\%$ розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози для внутрішньовенної інфузії.

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

Інструкції 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 $3,0$ мг.

Перед введенням і після введення препарату необхідно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Діти.

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлені.

Передозування.

Клінічний досвід терапії гострого передозування золедроновою кислотою обмежений. Повідомлялося про помилкове застосування золедронової кислоти у дозі до 48 мг. Пацієнти, яким застосували дозу препарату, що перевищує рекомендовану, повинні знаходитися під постійним медичним наглядом, оскільки можливе порушення функції нирок (у т.ч. ниркова недостатність), зміна електролітного складу сироватки (у т.ч. концентрації кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії показано проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом трьох днів після застосування препарату зазвичай повідомлялося про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгію, міалгію, озноб і артрит з 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 небажаних реакцій при застосуванні золедронової кислоти у дозі 4 мг ґрунтується, головним чином, на даних, отриманих при проведенні тривалої терапії. Небажані реакції, пов'язані із застосуванням препарату, подібні до тих, про які повідомлялося при застосуванні інших бісфосфонатів, і можуть розвиватися приблизно в одній третині всіх пацієнтів.

Інформація про нижчезказані 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 - парестезії, запаморочення, смакові розлади, гіпостезія, гіперстезія, тремор, сонливість; дуже рідко - епілептичні напади, заціпеніння та тетанія (вторинні 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).

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 введення препарату: 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 гострофазної 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

Існують дані, що при застосуванні золедронової кислоти можливе порушення функції нирок. На підставі аналізу даних з безпеки, отриманих у процесі реєстраційних досліджень золедронової кислоти щодо попередження небажаних явищ, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів з поширеними злоякісними захворюваннями частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними зі золедроновою кислотою, була такою: множинна міелома – 3,2 %, рак простати – 3,1 %, рак молочної залози – 4,3 %, рак легень та інші солідні пухлини – 3,2 %. Фактори, що можуть підвищувати потенційний ризик порушення функції нирок, включають дегідратацію, попереднє порушення функції нирок, багаторазові курси лікування золедроновою кислотою або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних лікарських засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Зареєстровані випадки порушення функції нирок, прогресування ниркової недостатності і виникнення необхідності проведення гемодіалізу у пацієнтів після першого або одноразового застосування 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. Багато хто з цих пацієнтів мав прояви місцевої інфекції, включаючи остеомиєліт. Більшість випадків була пов'язана із видаленням зубів або іншими стоматологічними процедурами. Остеонекроз

щелепи має багато встановлених факторів ризику, зокрема діагностований рак, супутня терапія (наприклад, хіміотерапія, променева терапія, кортикостероїди) та супутні захворювання (наприклад, анемія, коагулопатія, інфекції, наявні захворювання ротової порожнини). Хоча причинно-наслідкового зв'язку не було встановлено, рекомендовано уникати інвазивних стоматологічних процедур.

Фібриляція передсердь

Під час рандомізованого, подвійного сліпого, контрольованого дослідження для оцінки ефективності та безпеки застосування золедронової кислоти для лікування постменопаузного остеопорозу (ПМО), загальна частота виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів, які отримували 5 мг золедронової кислоти і плацебо, становила 2,5 % і 1,9 % відповідно. Механізм, що лежить в основі підвищеної частоти виникнення фібриляції передсердь, не відомий.

Гострофазні реакції

Ці небажані реакції включають такі симптоми: гарячку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею та артралгію, а також артрит, асоційований із набряклістю суглобів, які можуть починатися в перші 3 дні після інфузії золедронової кислоти. Зазначені реакції називають «грипоподібним» синдромом або синдромом «після отримання препарату».

Атипові переломи стегнової кістки

Протягом періоду постреєстраційного застосування рідко повідомлялося про такі реакції: гострі підвертлюгові та діафізарні переломи стегнової кістки (побічні реакції на бісфосфонати).

Побічні реакції, зумовлені гіпокальціємією

Гіпокальціємія є важливим ідентифікованим ризиком при застосуванні золедронової кислоти за зареєстрованими показаннями. Дані клінічних та постмаркетингових досліджень свідчать про зв'язок між терапією золедроновою кислотою, повідомленнями про гіпокальціємію та розвитком вторинних серцевих аритмій. Надходила інформація про зв'язок між гіпокальціємією та повідомленнями про вторинні неврологічні реакції (включаючи епілептичні напади, заціпеніння та тетанію).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Спеціалісти сфери охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

Закупорений флакон зберігається 3 роки.

З мікробіологічної точки зору розведений розчин для інфузій повинен бути використаний негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання під час використання, які зазвичай не мають перевищувати 24 години при температурі 2-8 °C. Охолоджений розчин необхідно довести до кімнатної температури перед введенням.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Концентрат препарату ЗОЛТА підлягає розведенню у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат ЗОЛТА 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.

Лабораторіос Нормон С.А./Laboratorios Normon, S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ронда де Вальдекаррісо, 6, Трес Кантос, 28760 Мадрид, Іспанія/Ronda de Valdecarrizo, 6, Tres Cantos, 28760 Madrid, Spain.

Заявник.

Амакса ЛТД/Amaha LTD.

Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.