

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛАЦИД

(ZOLACID)

Склад:

діюча речовина: золедренова кислота;

5 мл концентрату (1 флакон) містять 4 мг кислоти золедренової безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золедренової моногідрату;

1 мл концентрату містить 0,8 мг кислоти золедренової безводної;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат (Е 331), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для приготування 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.

Золедренова кислота належить до нового класу бісфосфонатів, що специфічним чином діють на кісткову тканину. Вона є одним із найпотужніших серед відомих на даний час 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, на даний час, не з'ясований. Дослідження на тваринах встановили, 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.

In vivo- інгібіція остеобластної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, що зменшує ріст пухлини, антиангіогенна дія (дія на судини, що призводить до зменшення кровопостачання пухлини) та протибольова дія.

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

Фармакокінетика.

Дані з фармакокінетики при метастазах у кістки отримані після одноразової і повторних 5-ти 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 плазмова концентрація препарату швидко збільшується, досягаючи піка наприкінці інфузії. Далі відбувається швидке зменшення концентрації < 10 % від пікового значення після 4 годин і < 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. Золедренова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками в 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напівжиття $t_{1/2\alpha} = 0,24$ 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 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/год і не залежить від дози препарату, статі, віку, расової приналежності і маси тіла пацієнта. Збільшення часу інфузії з 5 до 15 хвилин 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 у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедренова 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 пацієнтів 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 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 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 хребтного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, зумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

Лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною.

Протипоказання.

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

Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічних досліджень одночасно із золедроновою кислотою часто призначали інші лікарські засоби- протипухлинні препарати, діуретики, антибіотики, анальгетики. Будь-яких клінічно значущих взаємодій не відзначали.

За даними, отриманими у ході досліджень *in vitro*, золедронova кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому P450. Проте спеціальних клінічних досліджень лікарської взаємодії не проводили.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів та аміноглікозидів, оскільки вони можуть спричиняти 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 проявляти адитивний вплив, внаслідок чого можливий розвиток гіпокальціємії. Слід бути обережними при призначенні Золациду та інших потенційно нефротоксичних препаратів.

Слід також мати на увазі можливість розвитку гіпомагніємії протягом лікування.

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

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

Особливості застосування.

Загальні

Перед введенням Золациду слід переконатися у достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів із легким і помірним порушенням 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 Золацидом. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короточасна коригуюча терапія.

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

Пацієнтам, які одержують терапію Золацидом, не слід одночасно приймати інші препарати, що містять золедронову кислоту.

Пацієнтам, які одержують терапію Золацидом, також не слід застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

Порушення функції нирок

При вирішенні питання про застосування Золациду пацієнтам із гіперкальціємією, зумовленою злоякісною пухлиною, на тлі порушення функції нирок, слід оцінити стан пацієнта 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 ризик порушення ниркової функції, включають дегідратацію, 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 в дозі 4 мг протягом не менше 15 хвилин ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе.

Випадки погіршення ниркових функцій, прогресування до ниркової недостатності та потреби в діалізі спостерігались у пацієнтів після введення початкової дози або однократної дози золедронової кислоти 4 мг.

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 Золациду у пацієнтів необхідно оцінювати рівні креатиніну в сироватці крові. Після початку лікування пацієнтам із метастазами в кістки та жінкам із ранньою стадією раку молочної залози у 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 Золациду (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, у яких спостерігається погіршення ниркової функції під час лікування, прийом препарату можна відновлювати лише тоді, коли рівень креатиніну повернеться до початкового значення у межах 10 % від початкової величини. При поновленні терапії препарат Золацид застосовувати у тій самій дозі, як і до тимчасового припинення.

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

Порушення функції печінки

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

Остеонекроз щелепи

Повідомлялося про остеонекроз щелепи переважно в онкологічних пацієнтів, які одержують схеми лікування, що включають бісфосфонати, у тому числі і золедронову кислоту.

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 та ризику.

Необхідно враховувати нижчезазначені 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, коагулопатії, інфекція), паління,
- 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. 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.

Режим лікування для пацієнтів, у яких виникає остеонекроз щелепи, повинні розробляти в тісній співпраці лікуючий лікар і лікар-стоматолог або хірург-стоматолог, які 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

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу спостерігався при прийомі бісфосфонатів, в основному під час тривалої терапії. Можливі фактори ризику остеонекрозу зовнішнього слухового проходу включають засосування 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, в тому числі на хронічні інфекції вуха.

Кістково-м'язовий біль

Під час постмаркетингових досліджень повідомляли про сильний, іноді інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м'язах у пацієнтів, які застосовують бісфосфонати. Проте такі повідомлення були поодинокими. Ця категорія препаратів включає і Золацид (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 даної 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, в першу чергу, у пацієнтів, які отримували тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі в будь-якому місці вздовж стегна від місця трохи нижче малого вертлюга до місця трохи вище надвиростків. Ці переломи виникають після мінімальної травми або без неї, і деякі пацієнти відчувають біль у стегні або паху, що часто із рентгенологічними ознаками стрес-перелому, за кілька тижнів або місяців до виникнення повного перелому стегна. Переломи часто двосторонні, тому другу стегнову кістку потрібно обстежити у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і які перенесли перелом стегнової кістки. Також повідомляли про тривале зрощення 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 необхідно 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

Повідомляли про гіпокальціємію у пацієнтів, які застосовували Золадид. Повідомляли про випадки серцевих аритмій та неврологічні реакції (включаючи епілептичні напади, заціпеніння та тетанію), вторинні до тяжкої гіпокальціємії. Повідомляли про випадки тяжких гіпокальціємій, що потребують госпіталізації. У деяких випадках гіпокальціємія може загрожувати життю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Немає достатніх даних щодо застосування золедренової кислоти вагітним жінкам. Дослідження репродуктивної функції у тварин показали репродуктивну токсичність. Потенціальний ризик для людини невідомий.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає золедренова кислота у грудне молоко.

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

Побічні реакції на препарати, такі як запаморочення та сонливість, можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, тому необхідна обережність під час керування автотранспортом або роботі зі складними механізмами у період застосування Золадиду.

Спосіб застосування та дози.

Золадид може вводити лише лікар, який має досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

Перед введенням 5 мл концентрату Золадиду, що містить 4 мг золедренової кислоти, розводити у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Готовий розчин Золадиду для інфузій вводити у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше

15 хвилин.

Концентрат Золадид 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 застосуванням окремої інфузійної системи.

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

Дорослі і пацієнти літнього віку

Рекомендована доза Золациду 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 прийнятті рішення про лікування пацієнтів із метастатичним ураженням кісток з метою запобігання симптомам, пов'язаним з ураженням кісткової тканини, слід враховувати, що початок ефекту від лікування настає через 2-3 місяці.

Лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною

Дорослі і пацієнти літнього віку

При застосуванні препарату у зв'язку із 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, зумовлена злоякісною пухлиною

Лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок можливе після ретельної оцінки ризику застосування препарату та очікуваної користі. Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові > 400 мкмоль/л, або $> 4,5$ мг/дл відсутній. Пацієнтам з гіперкальціємією, зумовленою 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 препаратом пацієнтів з 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. Золацид не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок до початку терапії (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Клінічні дослідження застосування золедронової кислоти пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові > 265 мкмоль/л, або ≥ 3 мг/дл, не проводили.

Пацієнтам з метастатичним ураженням кісток при порушенні функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості до початку терапії (кліренс креатиніну $30 - 60$ мл/хв) рекомендуються такі дози препарату:

ПОЧАТКОВИЙ РІВЕНЬ КЛІРЕНСУ КРЕАТИНІНУ (МЛ/ХВ)	РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА ЗОЛАЦИДУ (МГ)*
>60	4 МГ
$50-60$	$3,5$ МГ *
$40-49$	$3,3$ МГ *
$30-39$	3 МГ *

*Дози розраховано з припущенням значенням $AUC=0,66$ мг*год/л (кліренс креатиніну 75 мл/хв). Для пацієнтів з порушенням функції нирок передбачається зменшення дози до рівня, при якому досягається така AUC , як і у пацієнтів із кліренсом креатиніну 75 мл/хв.

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози Золациду. У разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. У ході клінічних досліджень порушення функції нирок визначалося за такими ознаками:

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 відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня у межах 10% від початкової величини. Терапію Золацидом слід відновлювати в тій же дозі, що й до переривання лікування.

Педіатричні популяції

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям віком від 1 року до 17 років не з'ясовані. Немає рекомендацій щодо способу застосування дітям.

Спосіб приготування розчину для інфузій

Для внутрішньовенного введення.

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

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості рекомендовані знижені дози препарату Золацид.

Інструкція щодо приготування знижених доз Золациду:

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.

Перед введенням Золациду і після цього потрібно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Діти.

Безпека та ефективність застосування золендронової кислоти дітям не встановлені.

Передозування.

Клінічний досвід терапії гострого передозування золедроновою кислотою обмежений. Повідомляли про помилкове застосування золедронової кислоти у дозі до 48 мг. Пацієнтам, 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 крові (у т. ч. концентрацій кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії показано проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показаннями. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом трьох днів після застосування золедронової кислоти зазвичай повідомляли про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгії, міалгії, озноб та артрити з набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом кількох днів.

У разі застосування Золациду виявлено такі важливі 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 золедронової кислоти у дозі 4 мг ґрунтується, головним чином, на даних, отриманих при проведенні тривалої терапії. Небажані реакції, пов'язані із застосуванням золедронової кислоти, подібні до тих, про які повідомляли 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 класифіковано за частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), іноді ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

часто— анемія;

іноді— тромбоцитопенія, лейкопенія;

рідко— панцитопенія.

З боку нервової системи:

часто— головний біль;

іноді— парестезії, запаморочення, смакові розлади, гіпостезія, гіперстезія, тремор, сонливість;
дуже рідко— епілептичні напади, заціпеніння та тетанія (вторинні до гіпокальціємії).

З боку психіки:

іноді— занепокоєність, розлади сну;

рідко— сплутаність свідомості.

З боку органів зору:

часто— кон'юнктивіти;

іноді— помутніння зору, склерит та запалення очниці;

рідко— увеїт,

дуже рідко— епісклерит.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто— нудота, блювання, анорексія;

іноді— діарея, запор, абдомінальний біль, диспепсія, стоматити, сухість у роті.

З боку дихальної системи:

іноді— диспное, кашель, бронхоконстрикція,

рідко— інтерстиціальна хвороба легенів.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

часто— гіпергідроз;

іноді— 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;

іноді— м'язові судоми, остеонекроз щелепи.

дуже рідко— остеонекроз зовнішнього слухового проходу (несприятливі реакції, типові для бісфосфонатів).

З боку серцево-судинної системи:

іноді— артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь; артеріальна гіпотензія, що спричиняє синкопе та циркуляторний колапс;

рідко— брадикардія;

дуже рідко— серцева аритмія (вторинна до гіпокальціємії).

З боку нирок та сечостатевої системи:

часто— ниркові порушення;

іноді— гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія;

рідко— набутий синдром Фанконі.

З боку імунної системи:

іноді– реакції гіперчутливості;

рідко– ангіоневротичний набряк.

Загальні порушення і реакції у місці застосування препарату:

часто– гарячка, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи);
іноді– 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– артрити та набряки суглобів як симптоми гострофазної реакції.

Відхилення лабораторних показників:

дуже часто– гіпофосфатемія;

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

іноді– гіпомагніємія, гіпокаліємія;

рідко– гіперкаліємія, гіпернатріємія.

Порушення функції нирок

При застосуванні золедронової кислоти повідомляли про погіршення функції нирок. На підставі аналізу даних з безпеки, отриманих у ході 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 з золедроновною 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 золедроновною кислотою або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Повідомляли про випадки погіршення 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) повідомляли переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували золедронову кислоту. Багато хто з цих пацієнтів мав прояви місцевої інфекції, включаючи остеомієліт. Більшість випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, як наприклад видалення зуба. Остеонекроз щелепи має багато встановлених факторів ризику, зокрема діагностований рак, супутня терапія (наприклад хіміотерапія, променева терапія, кортикостероїди) та супутні захворювання (наприклад анемія, коагулопатії, інфекції, захворювання ротової порожнини).

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

Фібриляція передсердь

У ході рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження, в якому оцінювали ефективність і безпеку застосування золедронової кислоти пацієнткам з постменопаузальним 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 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, асоційований із опуханням суглобів, які можуть проявитися протягом перших 3 днів після інфузії Золациду. Зазначені реакції називають «грипоподібним» синдромом або синдромом «після отримання препарату».

Атипові переломи стегнової кістки

Протягом періоду постреєстраційного застосування рідко повідомляли 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 Золациду за зареєстрованими показаннями. Дані клінічних та постмаркетингових досліджень свідчать про зв'язок між терапією Золацидом, повідомленнями про гіпокальціємію та розвитком вторинних серцевих аритмій. Крім того, є дані про зв'язок між гіпокальціємією та повідомленнями про вторинні неврологічні реакції, включаючи епілептичні напади, заціпеніння та тетанію.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Після розведення у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози препарат стабільний протягом 24 годин при температурі зберігання 2-8 °C.

Після асептичного розведення необхідно використовувати готовий препарат негайно.

Несумісність.

Концентрат препарату Золацид підлягає розведенню у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат Золацид 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 концентрату для приготування розчину для інфузій у безбарвному пластиковому флаконі із сірою гумовою пробкою та алюмінієвою кришечкою, яка відламується; з фліп-оф компонентом.

По 1, по 4 або по 10 флаконів у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармідея», Латвія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

вул. Рупніцу, 4, Олайне, район Олайне, LV-2114, Латвія.

Заявник

Товариство з обмеженою відповідальністю «РОКЕТ-ФАРМ», Україна.

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01103, м. Київ, вул. Михайла Бойчука, буд. 6, офіс 103.