ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА

(ZOLEDRONIC ACID)

Склад:

діюча речовина: золедронова кислота моногідрат (zoledronic acid);

1 ампула (5 мл) містить золедронову кислоту моногідрат у перерахуванні на 100% безводну речовину – 4,0 мг; 1 мл концентрату містить 0,8 мг кислоти золедронової безводної;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна прозора рідина.

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 даний час інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції.

Селективна дія бісфосфонатів на кістки базується на їхній високій спорідненості з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібіції остеокластичної активності, дотепер не з’ясований. Дослідження на тваринах встановили, що 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.

In vivo – інгібіція остеобластної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, що зменшує ріст пухлини, антиангіогенну дію (дія на судини, що призводить до зменшення кровопостачання пухлини), болезаспокійливу дію.

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

Фармакокінетика.

Дані з фармакокінетики при метастазах у кістці отримані після одноразової і повторних 5- і 15-хвилинних інфузій 2 мг, 4 мг, 8 мг і 16 мг 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 на 10% від пікового значення після 4 годин і на <1% від пікового значення після 24 годин із послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не перевищують 0,1% від піку, до другої інфузії на 28-й день. Золедронова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками у 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напівжиття $t_{½\alpha}$ 0,24 години і $t_{½\beta}$ = 1,87 години і тривала фаза з кінцевим періодом напіввиведення $t_{½\gamma}$ = 146 годин. Не відзначено кумуляції препарату у плазмі крові 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 препарату в основному зв'язується з кістковою тканиною. Потім поволі відбувається зворотне вивільнення золедронової кислоти з кісткової тканини у системний кровотік та її виведення нирками. Загальний кліренс препарату в організмі становить 5,04±2,5 л/год і не залежить від дози препарату, статі, віку, расової приналежності та 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 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 припустити, 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 крові є низьким, незв'язана фракція становить від 60% при 2 нг/мл до 77% при 2000 нг/мл золедронової кислоти.

Особливі популяції

Діти

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

Клінічні характеристики.

Показання.

– Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовбура, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, 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-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 одночасно часто призначали інші лікарські засоби: протипухлинні препарати, діуретики, антибіотики, аналгетики. Будь-яких клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими в процесі досліджень *in vitro*, золедронова кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові та не інгібує ферменти системи цитохрому Р450. Проте спеціальні клінічні дослідження лікарської взаємодії не проводилися.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів та аміноглікозидів, оскільки вони можуть проявляти адитивний вплив, унаслідок чого рівень кальцію в сироватці крові може залишатися зниженим довше, ніж потрібно. Також рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів та петльових діуретиків, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, внаслідок чого може виникнути гіпокальціємія. Необхідно бути обережними при призначенні лікарського засобу Золедронова кислота 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 зафіксовано.

Повідомляли про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які застосовували одночасно лікарський засіб Золедронова кислота та антиангіогенні (зменшують кровопостачання пухлини) лікарські засоби.

Особливості застосування.

Загальні

Перед введенням лікарського засобу Золедронова кислота слід переконатися у достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого і помірного ступеня.

Необхідно уникати гіпергідратації у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності.

Стандартні метаболічні показники, пов'язані з гіперкальціємією, такі як рівень кальцію, фосфатів і магнію, потрібно ретельно перевірити на початку застосування лікарського засобу Золедронова кислота. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

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

Пацієнтам, які застосовують лікарський засіб Золедронова кислота, не слід одночасно застосовувати інші препарати, що містять золедронову кислоту, а також не слід застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

Порушення функції нирок

При вирішенні питання про застосування Золедронової кислоти хворим із гіперкальціємією, зумовленою 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 з метастазами у 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; порушення функції нирок, що раніше існувало; багаторазові цикли Золедронової кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії у коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні лікарського засобу Золедронова кислота у дозі 4 мг протягом не менше 15 хвилин ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе. Випадки порушення функції нирок, прогресування до ниркової недостатності та потреби в діалізі спостерігались у пацієнтів після введення початкової дози або одноразової дози золедронової кислоти 4 мг.

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

Перед прийомом кожної дози лікарського засобу Золедронова кислота у пацієнтів необхідно оцінювати рівень креатиніну в сироватці крові. Після початку лікування пацієнтам із метастазами в кістки, у тому числі жінкам із ранньою стадією раку молочної залози у постменопаузальному періоді, під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози Золедронової кислоти (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, у яких спостерігається порушення функції нирок під час лікування, прийом препарату можна відновлювати лише тоді, коли рівень креатиніну повернеться до початкового значення у межах 10% початкової величини.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі лікарського засобу Золедронова кислота, на функцію нирок, у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних з клінічної безпеки щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (креатинін сироватки >400 мкмоль/л, або >4,5 мг/дл, для пацієнтів з гіперкальціємією, що індукована пухлиною, та креатинін сироватки >265 мкмоль/л, або >3 мг/дл, для пацієнтів з метастазами у кістки, у тому числі 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 лише обмеженими фармакокінетичними даними щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) застосування Золедронової кислоти пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Порушення функції печінки

Відсутні певні рекомендації для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

Остеонекроз щелепи

Повідомляли про остеонекроз щелепи переважно в онкологічних пацієнтів, для лікування яких використовували схеми лікування, що включали бісфосфонати, у тому числі й лікарський засіб Золедронова кислота. 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 такі фактори ризику для оцінки індивідуальних ризиків розвитку остеонекрозу щелепи:

– активність бісфосфонатів (більший ризик для більш активних складових), спосіб введення (більший ризик для парентерального введення) та кумулятивну дозу;

– рак, хіміотерапію, радіотерапію, терапію кортикостероїдами, супутні захворювання (наприклад, анемія, коагулопатія, інфекція), паління;

– дентальні захворювання в анамнезі, недостатню гігієну порожнини рота, періодонтичні 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 використання стероїдів та хіміотерапію, та/або місцеві фактори ризику, такі як інфекції або травми. Можливість остеонекрозу зовнішнього слухового проходу слід розглянути у пацієнтів, які застосовують бісфосфонати та скаржаться на симптоми з боку органів слуху, в тому числі на хронічні інфекції вуха.

Кістково-м’язовий біль

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 також лікарський засіб Золедронова кислота. 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 та діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, насамперед у пацієнтів, які протягом тривалого часу лікували остеопороз. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі у будь-якому місці вздовж стегна від трохи нижче малого вертлюга до трохи вище надмищелків. Ці переломи виникають після мінімальної травми або без неї, і деякі пацієнти відчувають біль у стегні або паху, що часто асоціюється із рентгенологічними ознаками стрес-перелому, за кілька тижнів або місяців до виникнення повного перелому стегна. Переломи часто двобічні, тому другу стегнову кістку необхідно 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 пацієнтів з підозрою на атипові переломи стегна.

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

Гіпокальціємія

Повідомляли про гіпокальціємію у пацієнтів, які застосовували лікарський засіб Золедронова кислота. Зафіксовано випадки серцевої аритмії та неврологічні реакції (включаючи епілептичні напади, заціпеніння та тетанію), вторинні до тяжкої гіпокальціємії. Повідомляли про випадки

тяжкої гіпокальціємії, 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.

Вагітність

Нема 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 проникає золедронова 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 у період застосування Золедронової кислоти.

Спосіб застосування та дози.

Золедронову кислоту може вводити тільки лікар, який має досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

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

Концентрат Золедронової кислоти 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 лікарського засобу Золедронова кислота 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.

У разі прийняття рішення про застосування лікарського засобу Золедронова кислота пацієнтам із метастатичним ураженням кісток для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, потрібно враховувати, що початок ефекту від лікування настає через 2-3 місяці.

Лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку

При застосуванні препарату 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, зумовлена злоякісною пухлиною

Лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів з 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 із 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 застосування препарату пацієнтам із множинною мієломою або метастатичним ураженням кісток внаслідок солідної пухлини слід визначити рівень креатиніну в сироватці крові та кліренс креатиніну. Кліренс креатиніну розраховується за формулою Кокрофта-Голта рівня креатиніну в сироватці крові. Золедронова кислота не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок до початку терапії (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Клінічних досліджень щодо застосування Золедронової кислоти пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові ≥265 мкмоль/л, або ≥3 мг/дл, не проводили.

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 препарату:

ПОЧАТКОВИЙ РІВЕНЬ КЛІРЕНСУ КРЕАТИНІНУ (МЛ/ХВ)	рекомендована Доза Золедронової кислоти (мг)*
>60	4 мг
50-60	3,5 мг*
40-49	3,3 мг*
30-39	3 мг*

* Дози розраховані з допущенням заданої AUC 0,66 мг•год/л (кліренс креатиніну 75 мл/хв). Для пацієнтів з порушеннями функції нирок передбачається зменшення дози до такого 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 Золедронової кислоти. У разі порушення функції нирок лікування слід відмінити.

У процесі клінічних досліджень порушення функції нирок визначалося за такими ознаками:

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

– для пацієнтів зі зміненим початковим рівнем креатиніну в сироватці крові (>1,4 мг/дл, або >124 мкмоль/л) – підвищення на 1 мг/дл, або 88 мкмоль/л.

Під час клінічних досліджень терапію відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня в межах 10% від початкової величини. Терапію Золедроновою кислотою слід відновлювати у 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'ясована. Немає рекомендацій щодо способу застосування даного лікарського засобу дітям.

Інструкції щодо приготування доз Золедронової кислоти

Для внутрішньовенного введення.

5 мл концентрату Золедронової кислоти, 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 препарату Золедронова кислота.

Інструкція щодо приготування знижених доз Золедронової кислоти

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 Золедронової кислоти і після цього потрібно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Діти.

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлені.

Передозування.

Клінічний досвід терапії гострого передозування Золедроновою кислотою обмежений. Повідомляли 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 крові (у т.ч. концентрацій кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії показане проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом трьох днів після застосування препарату Золедронова кислота зазвичай повідомляли про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгію, міалгію, озноб та артрит з набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.

У разі застосування лікарського засобу Золедронова кислота виявлено такі важливі побічні реакції:

порушення функції нирок, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія, інтерстиціальна хвороба легенів.

Інформація про частоту побічних реакцій при застосуванні Золедронової кислоти у дозі 4 мг ґрунтується головним чином на даних, отриманих при проведенні тривалої терапії. Побічні реакції, пов’язані із застосуванням Золедронової кислоти, 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 класифіковано 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 за наявними даними).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

часто – анемія;

нечасто – тромбоцитопенія, лейкопенія;

рідко – панцитопенія.

З боку нервової системи:

часто – головний біль;

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

дуже рідко – епілептичні напади, 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, бронхоконстрикція;

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;

частота невідома – тубулоінтерстиціальний нефрит.

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 – артрити 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

При застосуванні Золедронової кислоти повідомляли про порушення функції нирок.

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

Остеонекроз щелепи

Про випадки остеонекрозу (в основному щелепи) повідомляли переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які застосовували лікарський засіб Золедронова кислота. 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, коагулопатія, інфекції, наявні захворювання ротової порожнини).

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

Фібриляція передсердь

У процесі рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження, в якому оцінювали ефективність і безпеку золедронової кислоти у пацієнток із постменопаузальним 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 виникнення підвищеної частоти розвитку фібриляції передсердь невідома.

Гострофазові реакції

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

Атипові переломи стегнової кістки

Гострі підвертлюгові та діафізальні переломи стегнової кістки (небажана реакція 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. Крім того, є дані про зв'язок між гіпокальціємією та повідомленнями про вторинні неврологічні реакції, включаючи епілептичні напади, заціпеніння та тетанію.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати 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 °С.

Після асептичного розведення необхідно використовувати готовий для застосування препарат негайно.

Несумісність.

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

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

Упаковка. По 5 мл концентрату для розчину для інфузій в ампулі. По 1, 5 або 10 ампул у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.