ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕВІСТА

(ZOLEVISTA)

Склад:

діюча речовина: золедронова кислота;

100 мл розчину містить 5 мг золедронової кислоти, що відповідає 5,33 мг золедронової кислоти моногідрату;

допоміжні речовини: тринатрію цитрату дигідрат, маніт (Е 421), кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безкольоровий розчин.

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

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії. Золедронова кислота належить до класу азотовмісних бісфосфонатів і діє насамперед на кістки. Вона є інгібітором опосередкованої остеокластом резорбції кісткової тканини.

Фармакодинамічні ефекти

Селективна дія бісфосфонатів на кістки зумовлена їх високою спорідненістю з мінералізованою кістковою тканиною. Головною молекулярною мішенню золедронової кислоти в остеокласті є фермент фарнезилпірофосфатсинтаза. Довга тривалість дії золедронової кислоти зумовлена її високою спорідненістю зв’язування з активним центром фарнезилпірофосфатсинтази та сильною спорідненістю до зв’язування з кістковими мінералами. Лікування золедроновою кислотою швидко зменшує інтенсивність метаболізму в кістковій тканині: від підвищених у постклімактеричний період рівнів з найнижчою точкою для маркерів ресорбції на 7 добу і до

маркерів формації на 12 тиждень. Після цього рівень маркерів стану кісткової тканини встановлювався у межах діапазону, що спостерігався до менопаузи. Не спостерігалося прогресуючого зниження рівня маркерів метаболізму в кістковій тканині при введенні повторних щорічних доз.

Клінічна ефективність лікування постменопаузного остеопорозу

Ефективність та безпека золедронової кислоти в дозі 5 мг 1 раз на рік впродовж трьох років поспіль були доведені для жінок у періоді постменопаузи (7736 жінок віком 65–89 років) з такими показниками: Т-показник мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) в ділянці шийки стегна ≤ –1,5 та принаймні один перелом хребця помірної тяжкості або два легких; Т-показник МЩКТ шийки стегна ≤ –2,5 з ознаками перелому хребця або без. 85 % пацієнток раніше ніколи не приймали бісфосфонати. Жінки, які проходили оцінювання щодо частоти переломів хребців, не отримували одночасної терапії з приводу остеопорозу, застосування якої дозволялося у жінок, включених в оцінювання переломів стегна та усіх клінічно виражених переломів. Одночасна терапія з приводу остеопорозу включала: кальцитонін, ралоксифен, тамоксифен, гормональну замісну терапію, тиболон, інші бісфосфонати були виключені. Усі жінки додатково отримували від 1000 до 1500 мг елементарного кальцію та від 400 до 1200 МО вітаміну D на добу.

Вплив на морфометричні переломи хребців

Лікування золедроновою кислотою статистично значуще зменшувало частоту одного чи декількох нових переломів хребців протягом трьох років у часовій точці вже через один рік (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Резюме даних з ефективності щодо переломів хребців через 12, 24 та 36 місяців

Результат	Золедронова кислота (%)	Плацебо (%)	Абсолютне зменшення частоти переломів % (довірчий інтервал – ДІ)	Відносне зменшення частоти переломів % (ДІ)
Принаймні один новий перелом хребця (0–1 рік)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)*
Принаймні один новий перелом хребця (0–2 роки)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)*
Принаймні один новий перелом хребця (0–3 роки)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)*

*p < 0,0001.

У пацієнтів віком від 75 років, які отримували лікування золедроновою кислотою, знизився ризик переломів хребців на 60 % порівняно з пацієнтами групи плацебо (p <0,0001).

Вплив на переломи стегна

Доведено стійкий ефект золедронової кислоти впродовж трьох років, що зумовив зменшення ризику переломів стегна на 41 % (95 % ДІ, 17 % до 58 %). Частота переломів стегна становила 1,44 % у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно з 2,49 % серед пацієнтів, які

отримували плацебо. Зменшення ризику становило 51 % у пацієнтів, які раніше ніколи не приймали бісфосфонати, та 42 % у пацієнтів, яким дозволявся одночасний прийом терапії з приводу остеопорозу.

Вплив на клінічно виражені переломи

Усі клінічно виражені переломи діагностувалися на основі рентгенографії та/або клінічних даних. Результати представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

Частота ключових показників клінічно виражених переломів протягом трьох років

Результат	Золедронова кислота (N 3875), частота явища (%)	Плацебо (N = 3861), частота явища (%)	Абсолютне зменшення частоти переломів % (ДІ)	Відносне зменшення ризику частоти переломів % (ДІ)
Будь-який клінічно виражений перелом (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Клінічно виражений перелом хребця (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Перелом іншої локалізації (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p < 0,001.

**p < 0,0001.

(1) За винятком великого пальця кисті, великого пальця стопи та переломів кісток лицьового черепа.

(2) Включаючи клінічно виражені переломи грудної клітки та поперекових хребців.

Вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ)

На тлі лікування золедроновою кислотою спостерігалося статистично значуще підвищення МЩКТ поперекових хребців, кісток стегна та дистального відділу променевої кістки відносно лікування плацебо в усіх часових точках (6, 12, 24 та 36 місяців). Лікування золедроновою кислотою зумовило зростання на 6,7 % МЩКТ поперекових хребців, на 6,0 % – усіх кісток стегна, на 5,1 % – шийки стегнової кістки та на 3,2 % – дистального відділу променевої кістки порівняно з плацебо протягом трьох років.

Гістологія кісткової тканини

Біоптати кісток забирались із гребеня клубової кістки через один рік після третьої щорічної дози у 152 пацієнток у постменопаузі з остеопорозом, з приводу якого проводилося лікування золедроновою кислотою (N = 82) або плацебо (N 70). Гістоморфометричний аналіз показав зменшення ремоделювання кістки на 63 %. У пацієнток, які отримували лікування золедроновою кислотою, не було виявлено остеомаляції, фіброзу кісткового мозку або формування незрілої кісткової тканини. Тетрациклінова мітка визначалась у 81 з 82 біоптатів,

отриманих від пацієнток групи золедронової кислоти. Мікрокомп’ютерний томографічний (мкКТ) аналіз показав збільшення об’єму спонгіозної речовини кістки та збереження архітектури спонгіозної кістки у пацієнток групи золедронової кислоти порівняно з пацієнтками групи плацебо.

Маркери ремоделювання кісткової тканини

Специфічна для кісткової тканини лужна фосфатаза (BSAP), сироватковий N-кінцевий пропептид колагену I типу (P1NP) та сироваткові бета-C-телопептиди (b-CTx) визначалися в підгрупах від 517 до 1246 пацієнтів з періодичними інтервалами впродовж усього дослідження. На тлі лікування золедроновою кислотою у щорічній дозі 5 мг спостерігалося статистично значуще зниження рівня специфічної для кісткової тканини лужної фосфатази на 30 % відносно вихідного показника через 12 місяців, що зберігалося на рівні на 28 % нижче вихідного показника через 36 місяців. Рівень N-кінцевого пропептиду був статистично значуще (на 61 %) нижче вихідного показника через 12 місяців і зберігався на рівні на 52 % нижче вихідного показника через 36 місяців. Рівень бета-C-телопептиду був статистично значуще (на 61 %) нижче вихідного показника через 12 місяців і зберігався на рівні на 55 % нижче вихідного показника через 36 місяців. Впродовж усього періоду лікування значення маркерів ремоделювання кістки знаходилися в межах передменопаузного діапазону в кінці кожного року. Повторне введення лікарського засобу не призводило до додаткового зменшення рівня маркерів ремоделювання кістки.

Вплив на ріст

У трирічному дослідженні при остеопорозі зріст у положенні пацієнта стоячи визначався щорічно за допомогою стадіометра. В групі золедронової кислоти виявлено меншу (приблизно на 2,5 мм) втрату росту порівняно з групою плацебо (95 % ДІ: 1,6 мм, 3,5 мм) [p <0,0001].
Дні непрацездатності

Лікування золедроновою кислотою статистично значуще зменшувало середню кількість днів обмеженої активності та кількість днів перебування у ліжку через біль у спині на 17,9 дня та 11,3 дня відповідно порівняно з плацебо, а також статистично значуще зменшувало середню кількість днів обмеженої активності та днів перебування у ліжку через переломи на 2,9 дня та 0,5 дня відповідно порівняно з плацебо (для усіх показників p <0,01).

Клінічна ефективність при лікуванні остеопорозу у пацієнтів з підвищеним ризиком переломів після недавно перенесеного перелому стегна (RFT)

Частота клінічно виражених переломів, в тому числі переломів хребців, переломів іншої локалізації та переломів кісток стегна, оцінювалася у 2127 чоловіків та жінок віком 50-95 років (середній вік 74,5 року) з нещодавно (протягом 90 днів) перенесеними низькотравматичними переломами стегна, спостереження за якими велося в середньому протягом двох років прийому досліджуваного лікарського засобу. Приблизно 42 % пацієнтів мали Т-показник МЩКТ шийки стегна нижче –2,5, а приблизно 45 % пацієнтів мали Т-показник МЩКТ вище –2,5. золедронову кислоту вводили 1 раз на рік, поки принаймні у 211 пацієнтів популяції дослідження не було підтверджено клінічно виражені переломи. Рівень вітаміну D зазвичай не визначався, але більшість пацієнтів отримували навантажувальну дозу вітаміну D (від 50000 до 125000 МО пероральним або внутрішньом’язовим шляхом) за 2 тижні до інфузії. Всі учасники додатково отримували від 1000 до 1500 мг елементарного кальцію та від 800 до 1200 МО вітаміну D на добу. 95 % пацієнтів отримували свою інфузію через два або більше тижнів після зрощення перелому стегна, а інфузія проводилася в середньому приблизно через 6 тижнів після зрощення перелому. Первинним показником ефективності була частота клінічно

виражених переломів впродовж усього періоду дослідження.

Вплив на усі клінічно виражені переломи

Частоту ключових показників клінічно виражених переломів представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

Частота ключових показників клінічно виражених переломів

Результат	Золедронова кислота (N = 1065) Частота явища (%)	Плацебо (N = 1062) Частота явища (%)	Абсолютне зменшення частоти явищ переломів % (ДІ)	Зменшення відносного ризику частоти переломів % (ДІ)
Будь-який клінічно виражений перелом (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Клінічно виражений перелом хребця (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Перелом іншої локалізації (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*p < 0,05.

**p < 0,01.

(1) За винятком великого пальця кисті, великого пальця стопи та переломів кісток лицьового черепа.

(2) Включаючи клінічно виражені переломи грудної клітки та поперекових хребців.

Дослідження не передбачало визначення статистично значущих відмінностей у кількості переломів кісток стегна, але спостерігалася тенденція до зменшення частоти нових переломів стегна.

Усі летальні випадки становили 10 % (101 пацієнт) у групі лікування золедроновою кислотою порівняно з 13 % (141 пацієнт) у групі плацебо. Це відповідає зменшенню на 28 % ризику летального наслідку з будь-яких причин (p = 0,01).

Частота сповільненого зрощення переломів стегна була порівнянною в групах золедронової кислоти (34 [3,2 %]) та плацебо (29 [2,7 %]).

Вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ)

У дослідженні HORIZON-RFT на тлі лікування золедроновою кислотою спостерігалося статистично значуще зростання МЩКТ усіх кісток тазостегнового суглоба та шийки стегнової кістки щодо лікування плацебо в усіх часових точках. Лікування золедроновою кислотою зумовило зростання МЩКТ на 5,4 % для усіх кісток стегна та на 4,3 % для шийки стегнової кістки впродовж 24 місяців порівняно з плацебо.

Клінічна ефективність у чоловіків

У дослідженні HORIZON-RFT 508 чоловіків рандомізували для участі в дослідженні, а

185 пацієнтів пройшли оцінювання МЩКТ через 24 місяці. Через 24 місяці спостерігалося близьке за значенням статистично значуще зростання на 3,6 % МЩКТ усіх кісток стегна у пацієнтів, які отримували лікування золедроновою кислотою, порівняно з ефектом, що спостерігався у жінок у постменопаузі в дослідженні HORIZON-PFT. Такого дослідження було недостатньо, щоб показати зменшення кількості клінічно виражених переломів у чоловіків; частота клінічно виражених переломів становила 7,5 % у чоловіків, які отримували лікування золедроновою кислотою, порівняно з 8,7 % у тих, хто отримував плацебо.

В іншому дослідженні за участю чоловіків (дослідження CZOL446M2308) щорічна інфузія золедронової кислоти забезпечувала не меншу ефективність, ніж щотижневий прийом алендронату відносно зміни МЩКТ поперекових хребців через 24 місяці лікування порівняно з початковими показниками.

Клінічна ефективність при остеопорозі, асоційованому з тривалою системною терапією глюкокортикоїдами

Ефективність та безпека золедронової кислоти при лікуванні та профілактиці остеопорозу, асоційованого з тривалою системною терапією глюкокортикоїдами, оцінювалися в рандомізованому багатоцентровому подвійно сліпому стратифікованому, активно контрольованому дослідженні за участю 833 чоловіків і жінок віком від 18 до 85 років (середній вік чоловіків становив 56,4 року, жінок – 53,5 року), які отримували лікування преднізоном у дозі >7,5 мг/добу (або еквівалентне). Пацієнтів стратифікували залежно від тривалості застосування глюкокортикоїдів до рандомізації (≤3 місяців проти >3 місяців). Тривалість дослідження становила один рік. Пацієнтів рандомізували або для отримання одноразової інфузії золедронової кислоти в дозі 5 мг, або для перорального прийому ризедронату в дозі 5 мг один раз на добу протягом одного року. Усі учасники додатково отримували 1000 мг елементарного кальцію та від 400 до 1000 МО вітаміну D на добу. Ефективність вважалася доведеною, якщо була показана відсутність переваги ризедронату щодо зміни у відсотках МЩКТ поперекових хребців через 12 місяців порівняно з вихідними показниками в субпопуляціях лікування та профілактики відповідно. Більшість пацієнтів продовжували прийом глюкокортикоїдів впродовж одного року дослідження.

Вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ)

Зростання МЩКТ поперекових хребців та шийки стегнової кістки було статистично значуще вищим у групі лікування золедроновою кислотою порівняно з ризедронатом (для усіх показників p <0,03). У субпопуляції пацієнтів, які приймали глюкокортикоїди більше ніж 3 місяці до рандомізації, золедронова кислота підвищувала МЩКТ поперекових хребців на 4,06 % порівняно з 2,71 % для ризедронату (середня відмінність 1,36 %; p <0,001). У субпопуляції пацієнтів, які приймали глюкокортикоїди протягом трьох місяців чи менше до рандомізації, золедронова кислота підвищувала МЩКТ поперекових хребців на 2,6 % порівняно з 0,64 % для ризедронату (середня відмінність 1,96 %; p <0,001). Це дослідження не було достатнім, щоб показати зменшення кількості клінічно виражених переломів порівняно з лікуванням ризедронатом. Кількість випадків переломів становила 8 у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно із 7 у пацієнтів, які отримували ризедронат (p = 0,8055).

Клінічна ефективність при лікуванні хвороби Педжета з ураженням кісток

Ефективність золедронової кислоти вивчалася у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 30 років з первинною легкою або помірною хворобою Педжета з ураженням кісток (медіана рівня сироваткової лужної фосфатази у 2,6–3 рази вище верхньої межі визначеного для певного

віку нормального діапазону значень на момент введення в дослідження), підтвердженою рентгенологічно.

Ефективність однієї інфузії 5 мг золедронової кислоти порівняно зі щоденним прийомом 30 мг ризедронату протягом 2 місяців була доведена у двох 6-місячних порівняльних дослідженнях. Через 6 місяців у групі золедронової кислоти відповідь і нормалізація рівня сироваткової лужної фосфатази (СЛФ) спостерігалася у 96 % (169/176) та 89 % (156/176) пацієнтів порівняно з 74 % (127/171) та 58 % (99/171) пацієнтами, які приймали ризедронат (для усіх показників p <0,001).

Згідно з об'єднаними результатами близьке за значенням зменшення вираженості болю спостерігалося протягом шести місяців при лікуванні золедроновою кислотою та ризедронатом. Пацієнти, віднесені до респондерів наприкінці 6 місяців основного дослідження, вважалися придатними для введення у продовжений період спостереження. Зі 153 пацієнтів, яких лікували золедроновою кислотою, та 115 пацієнтів, які приймали ризедронат, введених у продовжене обсерваційне дослідження, після спостереження середньою тривалістю 3,8 року з моменту лікування частка пацієнтів, які вийшли з дослідження через потребу в повторному лікуванні (клінічна оцінка), була вищою у групі лікування ризедронатом (48 пацієнтів, або 41,7 %) порівняно із золедроновою кислотою (11 пацієнтів, або 7,2 %). Середній час до закінчення участі у дослідженнях через потребу в повторному лікуванні з приводу хвороби Педжета від моменту початкового лікування був довшим для пацієнтів, які приймали золедронову кислоту (7,7 року), ніж для пацієнтів, які приймали ризедронат (5,1 року). 6 пацієнтів, які досягли терапевтичної відповіді через 6 місяців після лікування золедроновою кислотою та в яких пізніше розвинулися рецидиви захворювання під час продовженого періоду спостереження, отримали повторне лікування золедроновою кислотою в середньому через 6,5 року після першого лікування. 5 із 6 пацієнтів мали рівень лужної фосфатази в сироватці в межах нормального діапазону через 6 місяців. Гістологія кісткової тканини оцінювалася у 7 пацієнтів з хворобою Педжета через 6 місяців після лікування золедроновою кислотою в дозі 5 мг. Результати біопсії кісток показали нормальну якість кісткової тканини без ознак порушення ремоделювання кістки та без ознак дефектів мінералізації. Ці результати узгоджуються з біохімічним маркером нормалізації ремоделювання кісткової тканини.

Європейське агентство лікарських засобів відкликало вимогу щодо надання результатів досліджень золедронової кислоти в усіх підгрупах педіатричної популяції при хворобі Педжета з ураженням кісток, а також при остеопорозі у жінок в постменопаузі з підвищеним ризиком переломів, остеопорозі у чоловіків з підвищеним ризиком переломів та для профілактики клінічно виражених переломів після перелому стегна у чоловіків та жінок. *Фармакокінетика*

У результаті проведення одноразових і багаторазових 5- і 15-хвилинних інфузій у дозах 2, 4, 8 і 16 мг золедронової кислоти 64 пацієнтам були отримані нижченаведені дані фармакокінетики, що не залежали від дози.

Після початку інфузії золедронової кислоти плазмові концентрації активної речовини швидко збільшувалися, досягаючи піка наприкінці інфузії, потім швидко знижувалися до <10 % піка через 4 години і до <1 % піка – через 24 години з подальшим тривалим періодом дуже низьких концентрацій, які не перевищують 0,1 % пікового рівня.

Внутрішньовенно введена золедронова кислота виділяється нирками в три етапи: швидке двофазне виведення лікарського засобу із системної циркуляції з періодами напіввиведення $t_{1/2}$ 0,24 (фаза альфа) і $t_{1/2}$ 1,87 (фаза бета) години, потім тривала фаза елімінації з кінцевим періодом напіввиведення $t_{1/2g}$ 146 годин. Накопичення активної речовини у плазмі крові після

багаторазових доз, які вводяться кожні 28 днів, не спостерігалося. На ранніх фазах диспозицій (альфа і бета) можливе швидке розподілення в кістках та виведення нирками. Золедронова кислота не метаболізується і виділяється у незміненому вигляді нирками. Протягом перших 24 годин 39 ± 16 % введеної дози екскретується із сечею, тоді як інша кількість лікарського засобу в основному зв'язується з кістковою тканиною. Таке поглинання кістковою тканиною є характерним для усіх бісфосфонатів і, як вважається, відбувається внаслідок схожості за будовою з пірофосфатом. Як і у разі застосування інших бісфосфонатів, час утримання золедронової кислоти в кістковій тканині є дуже тривалим. Потім повільно відбувається зворотне вивільнення золедронової кислоти з кісткової тканини в системну циркуляцію і її виділення нирками. Загальний кліренс лікарського засобу становить 5,04 ± 2,5 л/год. Він не залежить від дози, статі, віку, расової належності і маси тіла пацієнта. Доведено, що внутрішньосуб'єктні та міжсуб'єктні варіації плазмового кліренсу золедронової кислоти становлять 36 % та 34 % відповідно. Збільшення тривалості інфузії з 5 до 15 хвилин призводить до 30 % зниження концентрації золедронової кислоти наприкінці інфузії, але не впливає на площу під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу. Досліджень взаємодії золедронової кислоти з іншими лікарськими засобами не проводилося. Оскільки золедронова кислота не метаболізується в організмі людини і виявлена речовина має лише незначну активність або не має зовсім як безпосередньо діючий і/або необоротний інгібітор ферментів цитохрому Р450, золедронова кислота навряд чи буде зменшувати метаболічний кліренс речовини, яка метаболізується через систему ферментів цитохрому Р450. Золедронова кислота не має високого ступеня зв'язування з білками плазми (зв'язування становить приблизно 43–55 %), і це зв'язування не залежить від концентрації. Таким чином, імовірність взаємодії в результаті заміщення засобів, що значною мірою зв'язуються з білками, є незначною.

Окремі популяції

Порушення функції нирок

Нирковий кліренс золедронової кислоти корелював із кліренсом креатиніну, нирковий кліренс становив 75 ± 33 % від кліренсу креатиніну, який продемонстрував середнє значення 84 ± 29 мл/хв (діапазон від 22 до 143 мл/хв) у 64 досліджуваних пацієнтів. Незначне збільшення $AUC_{(0–24год)}$, приблизно на 30–40 %, при нирковій недостатності від легкого до помірного ступеня тяжкості порівняно з таким у пацієнтів з нормальною нирковою функцією і відсутність накопичення лікарського засобу при багаторазових введеннях доз незалежно від ниркової функції свідчать про те, що регулювання дози золедронової кислоти при нирковій недостатності легкого (Cl_{cr} = 50–80 мл/хв) і помірного (до Cl_{cr} 35 мл/хв) ступеня не потрібне. Оскільки доступні лише обмежені дані щодо тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну <35 мл/хв), жодні рекомендації дозування для цієї популяції не є можливими.

Клінічні характеристики

Показання

- Лікування остеопорозу у жінок у постменопаузному періоді та у чоловіків при підвищеному ризику переломів, включаючи осіб з нещодавнім низькотравматичним переломом стегна.

- Лікування остеопорозу, пов'язаного з довгостроковою системною глюкокортикоїдною терапією у жінок у постменопаузному періоді та у чоловіків при підвищеному ризику переломів.

- Лікування кісткової хвороби Педжета у дорослих.

Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини чи до будь-якого компонента лікарського засобу або підвищена чутливість до бісфосфонатів.

Гіпокальціємія.

Тяжке порушення функції нирок із кліренсом креатиніну <35 мл/хв.

Вагітність або період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Спеціальних досліджень взаємодії лікарських засобів із золедроновою кислотою не проводили. Золедронова кислота систематично не метаболізується і не впливає на ензими цитохрому P_{450} людини *in vitro*. Золедронова кислота зв'язується з білками плазми крові незначною мірою (зв'язування становить приблизно 43–55 %), тому взаємодії, які відбуваються внаслідок заміщення лікарських засобів з високим ступенем зв'язування, малоймовірні.

Золедронова кислота виводиться з організму шляхом ниркової екскреції. Слід дотримуватися обережності при застосуванні лікарського засобу Золевіста у поєднанні з лікарськими засобами, які можуть значною мірою впливати на функцію нирок (наприклад, з аміноглікозидами або діуретиками, які можуть спричиняти дегідратацію).

У пацієнтів з порушеннями функції нирок може підвищуватися системна експозиція одночасно введених лікарських засобів, що виводяться переважно нирками.

Особливості застосування

Застосування лікарського засобу Золевіста пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 35 мл/хв) протипоказане з огляду на ризик відмови нирок у цієї категорії пацієнтів. Після введення золедронової кислоти спостерігалося порушення функції нирок, особливо у пацієнтів з уже існуючою нирковою дисфункцією або іншими факторами ризику, що включають літній вік, одночасний прийом нефротоксичних лікарських засобів, одночасну терапію діуретиками або дегідратацію, що виникла після введення золедронової кислоти. Порушення функції нирок спостерігалося у пацієнтів після однократного застосування золедронової кислоти. Ниркова недостатність, що вимагала застосування діалізу або призвела до летального наслідку, зрідка спостерігалася у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок або з якимись з описаних вище факторів ризику.

Щоб звести до мінімуму ризик небажаних реакцій з боку нирок, слід враховувати такі застереження:

• перед кожним введенням лікарського засобу Золевіста необхідно визначити кліренс креатиніну з урахуванням маси тіла, використовуючи формулу Кокрофта-Голта;

• транзиторне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові може бути більшим у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок;

• у пацієнтів з групи ризику слід здійснювати моніторинг рівня креатиніну в сироватці крові;

• Золевісту слід з обережністю застосовувати при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, що можуть впливати на функцію нирок;

• пацієнти, особливо пацієнти літнього віку і ті, хто приймає діуретики, потребують достатньої гідратації перед введенням Золевісти;

• одноразова доза Золевісти не повинна перевищувати 5 мг, а тривалість інфузії повинна бути не менше 15 хвилин.

Наявну гіпокальціємію необхідно лікувати адекватним прийомом кальцію і вітаміну D до початку терапії Золевістою. Інші порушення мінерального обміну, наприклад зменшення паращитовидної залози, порушення абсорбції кальцію у кишечнику, також потребують ефективного лікування. Лікар має ретельно контролювати цих пацієнтів.
Посилене ремоделювання кісткової тканини характерне для хвороби Педжета з ураженням кісток. Через швидкий початок впливу золедронової кислоти на ремоделювання кісткової тканини може виникати транзиторна гіпокальціємія, подеколи з клінічними проявами, що зазвичай досягає максимуму протягом перших 10 днів після інфузії Золевісти.
При застосуванні Золевісти рекомендується одночасне достатнє споживання кальцію та вітаміну D. Крім того, для пацієнтів з хворобою Педжета обов’язково слід забезпечити достатній додатковий прийом кальцію, що відповідав би щонайменше 500 мг елементарного кальцію 2 рази на добу протягом 10 днів після введення Золевісти. Пацієнтам необхідно розповісти про симптоми гіпокальціємії і забезпечити адекватний моніторинг упродовж періоду ризику. У пацієнтів з хворобою Педжета рекомендується визначати рівень кальцію у сироватці крові до інфузії Золевісти.

Зрідка надходили повідомлення про виражений та подеколи інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м’язах у пацієнтів, які приймали бісфосфонати, в тому числі золедронову кислоту.

Остеонекроз щелепи

У постмаркетингових дослідженнях повідомляли про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які одержують золедронову кислоту у зв’язку з остеопорозом.

Початок лікування або новий курс лікування слід відкласти для пацієнтів з незагоєними відкритими ураженнями м’яких тканин у порожнині рота. До початку лікування Золевістою для пацієнтів із супутніми факторами ризику рекомендується попередньо провести стоматологічний огляд з відповідним профілактичним стоматологічним лікуванням та індивідуальною оцінкою користі та ризику.

При оцінці ризику розвитку остеонекрозу щелепи у пацієнта слід брати до уваги таке:

- активність лікарського засобу, який пригнічує резорбцію кісткової тканини (для високоактивних сполук ризик є вищим), спосіб застосування (для парентерального введення ризик є вищим) та кумулятивну дозу терапії резорбції кісткової тканини;

- рак, супутні захворювання (анемія, коагулопатії, інфекція), паління;

- супутні терапії: кортикостероїди, хіміотерапія, інгібітори ангіогенезу, променева терапія голови та шиї;

- недотримання гігієни порожнини рота, пародонтоз, зубні протези, що погано підходять, хворобу зубів в анамнезі, інвазивні стоматологічні процедури, наприклад видалення зубів. Усім пацієнтам рекомендується підтримувати належну гігієну порожнини рота та зубів, проходити періодичні перевірки зубів та негайно повідомляти про будь-які пероральні симптоми, такі як рухливість зубів, біль або набряк, незагоєння виразок або виділення під час лікування за допомогою золедронової кислоти. Під час лікування інвазивні стоматологічні процедури слід проводити з обережністю, уникаючи безпосередньої близькості до місця застосування золедронової кислоти.

План лікування для пацієнтів, у яких виникає остеонекроз щелепи, повинні розробляти в тісній співпраці лікар і лікар-стоматолог або хірург-стоматолог, який має досвід лікування пацієнтів з остеонекрозом щелепи. Слід розглянути можливість тимчасової відміни золедронової кислоти до нормалізації стану та максимального зменшення факторів ризику. Остеонекроз зовнішнього слухового проходу

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу спостерігався при прийомі бісфосфонатів, в основному під час тривалої терапії. 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 отримують бісфосфонати та скаржаться на симптоми з боку органів слуху, в тому числі на хронічні інфекції вуха.

Атипові переломи стегнової кістки

Повідомляли про атипові підвертлюжні та діафізарні переломи стегнової кістки на тлі терапії бісфосфонатами, переважно у пацієнтів, які отримували тривале лікування з приводу остеопорозу. Ці поперечні або косі переломи з короткою лінією перелому можуть виникати будь-де по усій довжині стегнової кістки, від ділянки нижче малого вертлюга до ділянки вище надвиросткового підвищення. Ці переломи виникають після мінімальної травми або взагалі без неї, а в деяких пацієнтів біль у ділянці стегна чи паху, що часто супроводжується рентгенологічними ознаками стресового перелому, з’являється за тижні або місяці до виявлення повного перелому стегнової кістки. Нерідко переломи є двосторонніми, тому у пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами і в яких підтверджено діафізарний перелом стегнової кістки, необхідно також обстежити інше стегно. Відзначалося сповільнене зрощення таких переломів. Питання щодо припинення терапії бісфосфонатами у пацієнтів з підозрою на атиповий перелом стегнової кістки слід розглядати після ретельного обстеження пацієнта, враховуючи індивідуальну оцінку співвідношення користі та ризику. Під час лікування бісфосфонатами пацієнти повинні повідомляти про будь-який біль у ділянці стегна, тазостегнового суглоба або паху. Всіх пацієнтів, у яких спостерігаються такі симптоми, слід обстежити щодо неповного перелому стегнової кістки.

Загальне

Ризик гострофазних реакцій

Повідомляли про гострофазні реакції або постдозові симптоми, включаючи гарячку, міалгію, грипоподібні симптоми, артралгію та головний біль, більшість із яких виникали протягом трьох

днів після введення золедронової кислоти. Іноді гострофазні реакції можуть бути серйозними або тривалими. Частоту симптомів, що виникають протягом перших трьох днів після введення лікарського засобу, можна зменшити шляхом прийому парацетамолу або ібупрофену одразу після введення Золевісти. Також доцільно відкласти лікування, якщо пацієнт клінічно нестабільний через гострий медичний стан і проблематичні гострофазні реакції (див. розділ «Побічні реакції»).

Для онкологічних призначень наявні інші лікарські засоби, що містять золедронову кислоту як діючу речовину. Пацієнтам, які проходять лікування за допомогою Золевісти, не слід одночасно приймати такі лікарські засоби або будь-які інші бісфосфонати, оскільки сукупний вплив цих речовин невідомий.

Важлива інформація про допоміжні речовини

1 мл розчину містить 0,08 мг (8 мг/100 мл) натрію. Вміст натрію слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти зі зниженим споживанням натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Золевіста протипоказана у період вагітності. Дані щодо застосування золедронової кислоти для лікування вагітних жінок відсутні. Дослідження на тваринах продемонстрували токсичний вплив лікарського засобу на репродуктивну функцію, включаючи вади розвитку. Потенційний ризик для людини невідомий.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується золедронова кислота у грудне молоко людини.
Золевіста протипоказана у період годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Золевіста не рекомендується для застосування жінкам репродуктивного віку.

Фертильність

Потенційний небажаний вплив золедронової кислоти на фертильність вивчався на щурах батьківського та F1 поколінь. В результаті виявлено надмірно посилений фармакологічний ефект, який розглядається як пов’язаний із гальмуванням мобілізації скелетного кальцію, що зумовило розвиток перинатальної гіпокальціємії, яка є ефектом класу бісфосфонатів, дистоцію та дострокове припинення дослідження. Результати досліджень не дають можливості зробити остаточні висновки щодо впливу золедронової кислоти на фертильність у людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Небажані реакції, такі як запаморочення, можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дози

Введення Золевісти проводять за умови адекватної гідратації пацієнта. Це особливо важливо для пацієнтів літнього віку (≥65 років) та пацієнтів, які отримують діуретики. Застосовуючи Золевісту, рекомендується адекватний прийом кальцію і вітаміну D.

Остеопороз

Лікування постменопаузного остеопорозу, остеопорозу у чоловіків, лікування остеопорозу, пов'язаного з довгостроковою системною глюкокортикоїдною терапією: рекомендована доза – 1 внутрішньовенна інфузія 5 мг Золевісти на рік.

Оптимальна тривалість лікування остеопорозу бісфосфонатами не була встановлена. Необхідність продовження лікування слід періодично переглядати, оцінюючи користь і ризик при застосуванні Золевісти індивідуально для кожного пацієнта, особливо після 5 або більше років застосування лікарського засобу.

Пацієнтам з нещодавнім низькотравматичним переломом стегна рекомендується введення Золевісти через два або більше тижнів після операції з приводу перелому стегна. Пацієнтам із нещодавнім низькотравматичним переломом стегна перед першим введенням лікарського засобу Золевіста рекомендується застосування вітаміну D в ударній дозі від 50000 до 125000 МО перорально або внутрішньом'язово.

Хвороба Педжета

Лікарський засіб призначають лише лікарі з досвідом лікування хвороби Педжета з ураженням кісток. Рекомендована доза – одна внутрішньовенна інфузія 5 мг Золевісти. Крім того, пацієнти з хворобою Педжета потребують застосування кальцію додатково, принаймні 500 мг елементарного кальцію 2 рази на добу протягом щонайменше 10 діб після введення Золевісти.
Повторне лікування лікарським засобом хвороби Педжета

Після початку лікування хвороби Педжета золедроновою кислотою спостерігається тривалий період ремісії у пацієнтів, які відповідають на лікування. Повторне лікування включає додаткову внутрішньовенну інфузію 5 мг Золевісти пацієнтам, які мали рецидив, з інтервалом один рік або довше після початку лікування. Дані щодо повторного лікування хвороби Педжета обмежені.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

Призначення Золевісти пацієнтам з нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну <35 мл/хв не рекомендується. Регулювання дози для пацієнтів з кліренсом креатиніну ≥35 мл/хв не потрібне.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Регулювання дози не потрібне.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Регулювання дози не потрібне, оскільки біодоступність, розподіл і виведення лікарського засобу у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів були подібними.

Інструкції щодо застосування лікарського засобу

Золевісту вводити повільно через окрему інфузійну систему з відведенням повітря і з урахуванням постійної швидкості введення. Час введення лікарського засобу повинен становити не менше 15 хвилин.

Будь-який невикористаний залишок або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Застосовувати можна тільки прозорий розчин, без видимих часток і без зміни кольору. Якщо розчин охолоджений, необхідно дати йому досягти кімнатної температури перед застосуванням. Під час приготування розчину для внутрішньовенної інфузії необхідно дотримуватися правил асептики. Лікарський засіб застосовувати тільки одноразово.
З мікробіологічної точки зору лікарський засіб необхідно використати негайно.
Розчин рекомендується зберігати не більше 24 годин при температурі 2–8 ºС.

Діти

Золевісту не рекомендовано призначати дітям та підліткам (віком до 18 років), оскільки недостатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування у цій віковій групі.

Передозування

Клінічний досвід гострого передозування золедроновою кислотою обмежений.

Симптоми

Пацієнти, яким застосували дозу лікарського засобу, що перевищує рекомендовану, повинні знаходитися під постійним медичним наглядом, оскільки може виникнути порушення функції нирок (у т. ч. ниркова недостатність), зміна електролітного складу сироватки крові (у т. ч. концентрацій кальцію (клінічно значуща гіпокальціємія), фосфатів і магнію).

Лікування

При виникненні гіпокальціємії компенсація стану може бути досягнута додатковим застосуванням кальцію перорально і/або внутрішньовенною інфузією кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції

Загальний відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися небажані реакції, становив 44,7 %, 16,7 % і 10,2 % після першого, другого і третього введення золедронової кислоти відповідно. Частота окремих небажаних реакцій після першого введення становила: гарячка – 17,1 %, міалгія – 7,8 %, грипоподібні симптоми – 6,7 %, артралгія – 4,8 % і головний біль

– 5,1 %. Частота цих реакцій помітно зменшувалася з подальшим застосуванням щорічної дози золедронової кислоти. Більшість цих реакцій спостерігалися протягом перших трьох днів після введення лікарського засобу, були слабкими або помірними за вираженістю і минали протягом трьох днів. У ході проведення невеликого дослідження, в якому проти небажаних реакцій було проведено профілактику, як описано нижче, відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися небажані реакції, був нижчий (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % після першого, другого і третього введення золедронової кислоти відповідно).

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: 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 можуть бути оцінені за наявними даними).

Інфекції та інвазії:

нечасто – грип, назофарингіт.

З боку крові та лімфатичної системи:

нечасто – анемія.

З боку імунної системи:

частота невідома** – реакції гіперчутливості, включаючи рідкісні випадки бронхоспазму, кропив'янки та ангіоневротичного набряку та дуже рідкісні випадки анафілактичних реакцій / шоку.

З боку обміну речовин, метаболізму:

часто – гіпокальціємія*;

нечасто – зменшення апетиту;

рідко – гіпофосфатемія.

З боку психіки:

нечасто – безсоння.

З боку нервової системи:

часто – головний біль, запаморочення;

нечасто – летаргія, парестезія, сонливість, тремор, непритомність (синкопе), порушення смаку.

З боку органів зору:

часто – гіперемія очей;

нечасто – кон'юнктивіт, біль в очах;

рідко – увеїт, епісклерит, запалення райдужної оболонки;

частота невідома** – склерит та запалення ока.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату:

нечасто – вертиго.

З боку серцево-судинної системи:

часто – фібриляція передсердь;

нечасто – посилене серцебиття; виникнення миготливої аритмії; артеріальна гіпертензія, припливи;

частота невідома** – артеріальна гіпотензія (у деяких пацієнтів на тлі факторів ризику).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:

нечасто – кашель, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто – нудота, блювання, діарея;

нечасто – диспепсія, біль в епігастрії, біль у животі, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, запор, сухість у роті, езофагіт, зубний біль, гастрит[#].

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто – висипання, гіпергідроз, свербіж, еритема.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

часто – міалгія, артралгія, біль у кістках, біль у спині, біль у кінцівках;

нечасто – біль у шиї, м’язово-скелетна скутість, набряклість суглобів, спазми м’язів, біль у плечі, м’язово-скелетний біль у грудях, м’язово-скелетний біль, скутість суглобів, артрит, м’язова слабкість;

рідко – атиповий підвертлюжний та діафізарний перелом стегнової кістки[†] (небажана реакція класу бісфосфонатів);

дуже рідко – остеонекроз зовнішнього слухового проходу (несприятливі реакції, типові для бісфосфонатів);

частота невідома** – остеонекроз щелепи.

З боку нирок та сечовидільної системи:

нечасто – підвищення креатиніну крові, полакіурія, протеїнурія;

частота невідома** – порушення функції нирок. Рідкісні випадки ниркової недостатності, що вимагають гемодіалізу, та рідкісні летальні випадки спостерігалися у пацієнтів з існуючою нирковою дисфункцією або іншими факторами ризику, такими як літній вік, одночасне застосування нефротоксичних лікарських засобів, одночасна діуретична терапія або дегідратація у постінфузійному періоді. Тубулоінтерстиціальний нефрит.

Лабораторні показники:

часто – підвищення рівня С-реактивного протеїну;

нечасто – зниження рівня кальцію крові.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

дуже часто – гарячка;

часто – грипоподібні симптоми, озноб, стомлюваність, астенія, біль, нездужання, реакція у місці введення;

нечасто – периферичний набряк, спрага, гострофазова реакція, біль у грудях несерцевого походження;

частота невідома** – вторинна дегідратація організму, пов’язана з такими симптомами як гарячка, блювання та діарея, що розвиваються після введення лікарського засобу.

[#] Спостерігалися у пацієнтів, які одночасно приймали глюкокортикостероїди.

* Поширені тільки при хворобі Педжета.

** На основі постмаркетингового досвіду. Частота не може бути оцінена на основі наявних даних.

[†] Виявлені в постмаркетинговий період.

Фібриляція передсердь.

Під час дослідження HORIZON – базового клінічного дослідження переломів (Pivotal Fracture Trial [PFT]) – загальна частота фібриляції передсердь склала 2,5 % (96 з 3862 пацієнтів) в групі золедронової кислоти порівняно з 1,9 % (75 з 3852 пацієнтів) в групі плацебо. Частота фібриляції передсердь як серйозної побічної реакції зросла та становила 1,3 % (51 з 3862) у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно з 0,6 % (22 з 3852) у пацієнтів, які отримували плацебо. Механізм, що викликає підвищення частоти фібриляції передсердя, невідомий.

У дослідженнях остеопорозу (PFT, HORIZON – клінічне дослідження повторного перелому [RFT]) загальна частота фібриляцій передсердь була порівнянною у групі золедронової кислоти (2,6 %) та групі плацебо (2,1 %). Частота фібриляції передсердь як серйозної побічної реакції складала 1,3 % у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно з 0,8 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

Ефекти класу препаратів

Порушення функції нирок

При введенні золедронової кислоти спостерігалися побічні реакції, що проявлялися у вигляді порушення функції нирок (зокрема підвищення рівня креатиніну сироватки крові) і рідко – як гостра ниркова недостатність. Порушення функції нирок спостерігалось на тлі застосування золедронової кислоти, особливо у пацієнтів із захворюваннями нирок в анамнезі або

додатковими факторами ризику (такими як літній вік, одночасна хіміотерапія, одночасний прийом нефротоксичних препаратів, одночасна діуретична терапія, тяжка дегідратація); більшість таких пацієнтів отримували препарат у дозі 4 мг кожні 3–4 тижні, але в деяких випадках порушення функції нирок спостерігалося після одноразового застосування препарату.

За даними клінічних досліджень остеопорозу, зміни кліренсу креатиніну (що вимірювався щорічно до введення дози препарату), частота ниркової недостатності і порушення функції нирок були порівнянними протягом трьох років для групи застосування лікарського засобу золендронової кислоти і групи застосування плацебо. Спостерігалося тимчасове підвищення рівня креатиніну в сироватці крові протягом 10 днів у 1,8 % пацієнтів, які отримували золендронову кислоту, порівняно з 0,8 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Гіпокальціємія

За даними клінічних досліджень остеопорозу, приблизно у 0,2 % пацієнтів після застосування золедронової кислоти відзначалося помітне зниження рівня кальцію у сироватці крові (менше 1,87 ммоль/л). Випадків симптоматичної гіпокальціємії не спостерігалося.

У ході досліджень хвороби Педжета випадки симптоматичної гіпокальціємії спостерігалися приблизно в 1 % пацієнтів, у всіх пацієнтів вони минали.

Випадки тимчасового асимптоматичного зниження рівня кальцію нижче діапазону норми (менше 2,10 ммоль/л) спостерігалися у 2,3 % пацієнтів, які отримували лікування золедронової кислоти у ході великого клінічного дослідження, порівняно з 21 % пацієнтів, які отримували лікування золедроновою кислотою у ході досліджень хвороби Педжета. Частота випадків гіпокальціємії була значно нижчою після подальшого введення лікарського засобу.

У ході проведення дослідження остеопорозу у період постменопаузи з метою профілактики клінічних переломів після участі у дослідженні переломів стегна та дослідженнях хвороби Педжета всі пацієнти отримували відповідні добавки вітаміну D і кальцію. У дослідженні щодо профілактики клінічних переломів після нещодавнього перелому стегна рівень вітаміну D зазвичай не вимірювали, але більшість пацієнтів отримала ударну дозу вітаміну D до застосування золедронової кислоти.

Гострофазні реакції

Ці небажані реакції включають гарячку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею та артралгію, а також артрит, асоційований з опуханням суглобів, які можуть проявитися протягом перших трьох днів після інфузії золедронової кислоти. Зазначені реакції називають «грипоподібним» синдромом або синдромом «після отримання лікарського засобу».

Місцеві реакції. Повідомляли про місцеві реакції у місці інфузії (0,7 %): почервоніння, припухлість та/або біль після введення золедронової кислоти.

Остеонекроз щелепи. Випадки розвитку некрозу щелепи спостерігалися переважно у хворих на рак, які приймали лікарські засоби, що інгібують резорбцію кісток, включаючи золедронову кислоту.

У великому клінічному дослідженні за участю 7736 пацієнтів спостерігався тільки один випадок розвитку остеонекрозу щелепи у пацієнта, якому вводили золедронову кислоту, та один випадок у пацієнта, який застосовував плацебо. Повідомлення про випадки остеонекрозу

щелепи надійшли у постмаркетинговому періоді застосування золедронової кислоти.

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 їхнім 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. 30 місяців.

Умови зберігання

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

Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій.
Не можна змішувати або вводити внутрішньовенно з будь-якими іншими лікарськими засобами через одну систему для інфузій.

Упаковка

По 100 мл у контейнері в захисному пакеті в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

АЛТАН ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Полігоно Індастріал де Бернедо, с/н, Бернедо, Алава, 01118, Іспанія.