ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕДРОНОВА КИСЛОТА-ФАРМЕКС

(ZOLEDRONIC ACID-PHARMEX)

Склад:

діюча речовина: золедронова кислота;

1 мл концентрату містить 0,8 мг золедронової кислоти;

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна 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 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 золедронова кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібіції остеокластної 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; 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- і 15-хвилинних інфузій 2, 4, 8 і 16 мг золедронової кислоти 64 пацієнтам. Фармакокінетичні параметри не залежать від дози препарату.

Після початку інфузії золедронової кислоти плазмова концентрація препарату швидко збільшується, досягаючи піка наприкінці інфузії. Далі відбувається швидке зменшення концентрації на < 10 % пікового значення після 4 годин і на < 1 % пікового значення після 24 годин з послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не перевищують 0,1 % від піка, до другої інфузії на 28-й день. Золедронова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками в 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напівжиття $t_{½α}$ = 0,24 години і $t_{½β}$ = 1,87 години і тривала фаза з кінцевим періодом напіввиведення $t_{½γ}$ = 146 годин. Не відзначено кумуляції препарату у плазмі при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедронова кислота не піддається метаболізму і виводиться нирками у незміненому вигляді. Протягом перших 24 годин у сечі виявляється 39 ± 16 % введеної дози. Решта 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 ± 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 із гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедронова кислота не інгібує фермент P450 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 суттєво не впливає на фармакокінетику золедронової кислоти.

Нирковий кліренс золедронової кислоти корелює із кліренсом креатиніну, нирковий кліренс становить 5 ± 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 (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) обмежені.

Виявлена низька спорідненість золедронової кислоти з клітинними компонентами крові. Зв'язування з білками плазми крові низьке (близько 56 %) і не залежить від концентрації золедронової кислоти.

Особливі популяції

Діти

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

Клінічні характеристики.

Показання.

– Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, 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 будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу.

Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не було відзначено клінічно значущої взаємодії при застосуванні золедронової кислоти одночасно з часто застосованими лікарськими засобами: протипухлинні препарати, антибіотики, анальгетики, діуретики.

Золедронова кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому Р450 людини, за даними, отриманими у ході досліджень *in vitro*, але ніяких спеціальних клінічних досліджень щодо вивчення лікарської взаємодії не проводили.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і аміноглікозидів, оскільки вони можуть проявляти адитивний вплив, унаслідок чого рівень кальцію у 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 золедронової кислоти 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.

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

Особливості застосування.

Загальні

Перед введенням Золедронової кислоти-Фармекс слід переконатися у достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів з 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 Золедроновою кислотою-Фармекс. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

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

Золедронова кислота-Фармекс містить діючу речовину – золедронову кислоту. Пацієнтам, які одержують терапію Золедроновою кислотою-Фармекс, не слід одночасно приймати інші препарати, що містять золедронову кислоту.

Пацієнтам, які одержують терапію Золедроновою кислотою-Фармекс, також не слід одночасно застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

Порушення функції нирок

При вирішенні питання про застосування Золедронової кислоти-Фармекс 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 в кістки з метою запобігання симптомів, пов'язаних 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, раніше існуюче порушення функції нирок, багаторазові цикли застосування золедронової кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії у коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні золедронової кислоти у дозі 4 мг протягом не менше 15 хвилин ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе.

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 Золедронової кислоти-Фармекс у пацієнтів необхідно оцінювати рівень креатиніну в сироватці крові. Після початку лікування пацієнтам із метастазами в кістки та жінкам із ранньою стадією раку молочної залози у постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втрати маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози Золедронової кислоти-Фармекс (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 застосовувати у тій самій дозі, як і до тимчасового припинення.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі Золедронової кислоти-Фармекс, 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 > 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 та у жінок з ранньою стадією раку молочної залози у постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втрати 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 Золедронової кислоти-Фармекс пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Порушення функції печінки

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

Остеонекроз щелепи

Остеонекроз щелепи спостерігався переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які одержували схеми лікування, що включали 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.

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, хіміотерапія, радіотерапія, терапія кортикостероїдами, куріння;

- дентальні захворювання в анамнезі, недостатня гігієна порожнини рота, періодонтичні захворювання, інвазивні дентальні процедури та неприпасований зубний протез.

До початку лікування бісфосфонатами необхідно 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 визначити, 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, що мають досвід лікування пацієнтів з остеонекрозом щелепи. Слід розглянути можливість тимчасової відміни золедронової кислоти до нормалізації стану та максимального зменшення факторів ризику.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу спостерігався при прийомі бісфосфонатів, в основному під час тривалої терапії. Можливі фактори ризику остеонекрозу зовнішнього слухового проходу включають застосування стероїдів та хіміотерапію та/або місцеві фактори ризику, такі як інфекції або травми. Можливість остеонекрозу зовнішнього слухового проходу слід розглянути у пацієнтів, які отримують бісфосфонати та скаржаться на симптоми з боку органів слуху, в тому числі на хронічні інфекції вуха.

Кістково-м’язовий біль

Існують дані про сильний, іноді інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м’язах у пацієнтів, які застосовують бісфосфонати. Ця категорія препаратів включає і золедронову кислоту. Проте такі повідомлення були поодинокими. Час до початку появи симптомів варіював від одного дня до кількох 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, у першу чергу, у пацієнтів, які отримують тривале лікування остеопорозу. 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 чи 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 двосторонні, тому другу стегнову кістку необхідно обстежити у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і які перенесли перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про тривале 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, а кожного пацієнта з такими симптомами слід обстежити на наявність неповного перелому стегнової кістки.

Гіпокальціємія

Повідомляли про гіпокальціємію у пацієнтів, що застосовували золедронову кислоту. 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.

<u>Період вагітності</u>

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

<u>Годування груддю</u>

Невідомо, чи проникає золедронова кислота у грудне молоко.

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

Побічні реакції на препарат, 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-Фармекс можуть вводити тільки лікарі, які мають досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

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

Концентрат Золедронової кислоти-Фармекс не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій або інші двовалентні катіони, такими як лактатний розчин Рінгера, і необхідно вводити у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії з використанням окремої інфузійної системи.

<u>Профілактика симптомів, пов’язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях</u>

Дорослі, в тому числі пацієнти літнього віку

Рекомендована доза Золедронової кислоти-Фармекс 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 з 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 ≥ 12 мг/дл, або 3 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 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. Золедронова кислота-Фармекс не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок до початку терапії (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Клінічних досліджень щодо застосування Золедронової кислоти-Фармекс 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 ЗоЛЕДРОНОВОЇ КИСЛОТИ-ФАРМЕКС (мг)*
>60	4 мг*
50–60	3,5 мг*
40–49	3,3 мг*
30–39	3 мг*

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

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози Золедронової кислоти-Фармекс, у разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. Є дані, що у ході клінічних досліджень порушення функції нирок визначалося за 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.

Повідомляли, що під час досліджень терапію золедроновою кислотою відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня у межах 10 % від початкової величини. Терапію Золедроновою кислотою-Фармекс слід відновлювати у тій же дозі, що і 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.

Інструкції щодо приготування доз Золедронової кислоти-Фармекс

Дози концентрату для розчину для інфузій у мілілітрах, які відповідають дозам Золедронової кислоти-Фармекс у міліграмах:

– 4,4 мл відповідає 3,5 мг;

– 4,1 мл відповідає 3,3 мг;

– 3,8 мл відповідає 3 мг.

Необхідну кількість рідкого концентрату слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % глюкози для внутрішньовенної інфузії.

Вміст 1 флакона препарату (4 мг золедронової кислоти) розчиняти у 100 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл або розчину глюкози 50 мг/мл. Приготований розчин бажано використати одразу після приготування. Невикористаний розчин можна зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С не більше 24 годин.

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості рекомендовані знижені дози золедронової кислоти.

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. Пацієнтам, яким застосували дозу препарату, що перевищує рекомендовану, слід 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 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 і озноб, артрити з набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.

Найбільш важливими виявленими побічними реакціями при застосуванні золедронової кислоти були порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазові реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія.

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.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, панцитопенія.

З боку нервової системи: головний біль, парестезії, запаморочення, смакові розлади, гіпостезія, гіперстезія, тремор, сонливість, епілептичні напади, заціпеніння та тетанія (вторинні до гіпокальціємії).

З боку психіки: розлади сну, занепокоєність, сплутаність свідомості.

З боку органів зору: кон’юнктивіти, помутніння зору, склерит та запалення очниці, увеїт, епісклерит.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, анорексія, діарея, запор, абдомінальний біль, диспепсія, стоматити, сухість у роті.

З боку дихальної системи: диспное, кашель, бронхоконстрикція, інтерстиціальна хвороба легень.

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, висипання (включаючи еритематозні та макулярні висипання), підвищена пітливість.

З боку скелетно-м’язової системи, сполучної тканини: біль у кістках, міалгія, артралгія, генералізований біль, м’язові судоми, остеонекроз щелепи.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь; артеріальна гіпотензія, що спричиняє синкопе та циркуляторний колапс, брадикардія, серцева аритмія (вторинна до гіпокальціємії).

З боку нирок та сечостатевої системи: ниркові порушення, гостра ниркова недостатність,

гематурія, протеїнурія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк.

Загальні порушення і реакції у місці застосування препарату: гарячка, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи), реакції у місці ін'єкції (включаючи біль, подразнення, припухлість, затвердіння), астенія, периферичний набряк, біль у грудях, збільшення маси тіла, анафілактичні реакції/шок, кропив'янка, артрити та набряки суглобів як симптоми гострофазної реакції.

Відхилення лабораторних показників: гіпофосфатемія, підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові, гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпернатріємія.

Порушення функції нирок

Існують дані, що при застосуванні золедронової кислоти може спостерігатися погіршення функції нирок. 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. Є дані 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, наприклад з видаленням 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, наявні захворювання ротової порожнини).

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

Фібриляція передсердь

Повідомляли, що у дослідженні при застосуванні золедронової кислоти у пацієнток з 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 небажані реакції включають гарячку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею та артралгію, які можуть починатися у перші 3 дні після інфузії золедронової кислоти.

Атипові переломи стегнової кістки

Існують дані про 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. Існують дані клінічних та постмаркетингових досліджень, що 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.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Концентрат препарату Золедронова кислота-Фармекс підлягає розведенню у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат Золедронової кислоти-Фармекс 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 у флаконі. По 1 флакону у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

Про всі випадки побічних реакцій необхідно інформувати виробника:

ТОВ «Фармекс Груп», Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100, тел.: 38(044)391-19-19, факс: 38(044)391-19-18, або через форму на сайті: http://www.pharmex.com.ua/kontakty/farmakonadzor