

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.06.2016 №610
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15207/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.11.2019 № 2352

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛТА
ZOLTA

Склад:

діюча речовина: золедренова кислота (zoledronic acid);

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

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Золедренова кислота належить до класу бісфосфонатів, що специфічним чином діють на кісткову тканину. Це інгібітор 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, на сьогодні не з'ясований. Дослідження на тваринах показали, що золедренова кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібіції остеокластичної кісткової резорбції, золедренова кислота чинить пряму протипухлинну дію, яка може сприяти підвищенню загальної ефективності при лікуванні метастатичного захворювання кісток. У доклінічних дослідженнях були продемонстровані такі властивості:

in vivo – інгібіція остеокластичної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, що зменшує ріст пухлини, антиангіогенна дія (дія на судини, що призводить до зменшення кровопостачання пухлини), протибольова дія;

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

Фармакокінетика.

Дані з фармакокінетики при метастазах у кістках отримані після одноразової і повторних 5- і 15-хвилинних інфузій 2, 4, 8 і 16 мг золедренової кислоти 64 пацієнтам. Фармакокінетичні параметри не залежать від дози препарату.

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

Золедронova кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками в 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напіввиведення $t_{1/2\alpha} = 0,24$ години і $t_{1/2\beta} = 1,87$ години, потім тривала фаза елімінації з кінцевим періодом напіввиведення $t_{1/2\gamma} = 146$ годин. Не відзначено кумуляції золедронової кислоти у плазмі при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедронova кислота не піддається метаболізму і виводиться нирками у незміненому вигляді. Протягом перших 24 годин у сечі виявляється 39 ± 16 % введеної дози. Решта препарату в основному зв'язується з кістковою тканиною. Потім поволі відбувається зворотне вивільнення золедронової кислоти з кісткової тканини у системний кровотік і її виведення нирками. Загальний кліренс препарату в організмі становить $5,04 \pm 2,5$ л/год і не залежить від дози препарату, статі, віку, расової приналежності і маси тіла пацієнта. Збільшення тривалості інфузії від 5 до 15 хв призводить до зменшення концентрації золедронової кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу у плазмі крові (AUC).

Варіабельність фармакокінетичних параметрів золедронової кислоти у різних пацієнтів була високою, як і в разі застосування інших бісфосфонатів.

Дані з фармакокінетики золедронової кислоти для пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими в дослідженнях *in vitro*, золедронova кислота не інгібує фермент P450 людини і не піддається біотрансформації. Згідно з експериментальними дослідженнями, проведеними на тваринах, з калом виводиться менше 3 % введеної дози, що дає можливість припускати, що стан функції печінки не впливає на фармакокінетику золедронової кислоти.

Нирковий кліренс золедронової кислоти корелює з кліренсом креатиніну, нирковий кліренс становить 75 ± 33 % кліренсу креатиніну, що досягав у середньому 84 ± 29 мл/хв (діапазон 22 – 143 мл/хв) у 64 онкологічних пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Аналіз показав, що у пацієнтів з 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.

Діти

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними пухлинами на пізніх стадіях.
- Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини (золедронової кислоти), інших бісфосфонатів або будь-яких 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 золедронова кислота часто призначалась разом з іншими лікарськими засобами, зокрема протипухлинними препаратами, антибіотиками, анальгетиками. Будь-яких клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими в ході досліджень *in vitro*, золедронова кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти цитохрому P450. Проте спеціальні клінічні дослідження щодо вивчення лікарської взаємодії не проводилися.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному введенні бісфосфонатів і аміноглікозидів, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, внаслідок чого рівень кальцію в сироватці крові може залишатися зниженим довше, ніж потрібно.

Слід бути обережними при призначенні золедронової кислоти та інших потенційно нефротоксичних препаратів. Слід також мати на увазі можливість розвитку гіпомагніємії протягом лікування.

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

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

Особливості застосування.

Загальні

Перед введенням даного лікарського засобу слід переконатися в достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів з легким і помірним порушенням функції нирок.

Слід уникати гіпергідратації пацієнтам з 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. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

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

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

Порушення функції нирок

При вирішенні питання про застосування даного лікарського засобу хворим з гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, на тлі порушення функції нирок слід оцінити стан хворого і зробити висновок про те, чи переважає потенційна користь від лікування над можливим ризиком.

При прийнятті рішення про лікування пацієнтів з метастазами в кістки з метою запобігання симптомам, пов'язаним із захворюваннями хребта, слід враховувати, що ефект від застосування препарату починає проявлятися через 2-3 місяці.

Були повідомлення щодо ниркових дисфункцій, пов'язаних із застосуванням золедронової кислоти. Фактори, які збільшують можливість порушення функції нирок, включають дегідратацію, раніше існуюче порушення функції нирок, багаторазові цикли застосування золедронової кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії в коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні золедронової кислоти у дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, погіршення функції нирок залишається можливим.

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

Перед прийомом кожної дози препарату пацієнтів необхідно обстежити щодо рівня креатиніну в сироватці крові. На початку лікування для пацієнтів з кістковими метастазами та нирковою

недостатністю легкого або середнього ступеня рекомендуються нижчі дози золедронової кислоти. 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. Лікування золедронової кислотою відновлюють в тій же дозі, що вводилася до переривання лікування.

Через можливий вплив золедронової кислоти на функцію нирок у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних з клінічної безпеки щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (креатинін у сироватці крові ≥ 400 мкмоль/л, або $\geq 4,5$ мг/дл, для пацієнтів з гіперкальціємією та креатиніном у сироватці крові ≥ 265 мкмоль/л, або ≥ 3 мг/дл, для пацієнтів з раком та метастазами у кістки відповідно) на початку лікування і лише обмеженими фармакокінетичними даними щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю на початку лікування (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування золедронової кислоти пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Пацієнти, особливо літнього віку і ті, що проходили терапію діуретиками, мають бути належним чином гідратовані перед прийомом золедронової кислоти.

Порушення функції печінки

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

Остеонекроз щелепи

Про остеонекроз щелепи повідомлялося переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які одержують лікарські засоби, що інгібують резорбцію кістки, включаючи золедронову кислоту. Велика кількість цих пацієнтів отримували також хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Багато хто з пацієнтів мав ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомієліт.

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, хіміотерапія, радіотерапія, терапія кортикостероїдами, паління;
- дентальні захворювання в анамнезі, недостатня гігієна ротової порожнини, періодонтитні захворювання, інвазивні дентальні процедури та неприпасований зубний протез.

До початку лікування бісфосфонатами потрібно проводити огляд ротової порожнини з відповідною стоматологічною профілактикою.

Під час терапії цим пацієнтам по можливості слід уникати інвазивних стоматологічних процедур. Пацієнтам, у яких розвивається остеонекроз щелепи протягом терапії бісфосфонатами, стоматологічна операція може погіршити стан. Відсутні дані відносно пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, для визначення, чи знижує ризик розвитку остеонекрозу щелепи припинення лікування бісфосфонатами. Лікар, даючи клінічну оцінку, повинен керуватися планом ведення кожного пацієнта, що ґрунтується на індивідуальній оцінці користі/ризиків.

Кістково-м'язовий біль

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про сильний, іноді інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м'язах у пацієнтів, які застосовують бісфосфонати. Проте такі повідомлення були поодинокими. Ця категорія препаратів включає золедронову кислоту. Час до початку появи симптомів варіювався від одного дня до кількох місяців від початку лікування. У більшості пацієнтів після припинення лікування зменшувалася вираженість симптомів. У даній категорії пацієнтів відзначали рецидив симптомів, якщо лікування відновлювали золедроновою кислотою або іншим бісфосфонатом.

Атиповий перелом стегнової кістки

Атипові підвертлюгові і діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, в першу чергу, у пацієнтів, які 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 надвиростків. Дані переломи

виникають після мінімальної травми чи без неї, і деякі пацієнти відчувають біль у стегні або паху, що часто асоціюється з рентгенологічними ознаками стрес-перелому, за кілька тижнів або місяців до виникнення повного перелому стегна. Переломи часто двосторонні; тому пацієнтам, які отримують бісфосфонатну терапію та перенесли перелом стегнової кістки, необхідно обстежити другу стегнову кістку. Також повідомлялося про тривале загоєння таких переломів. На підставі індивідуальної оцінки ризику і користі слід вирішити питання про припинення бісфосфонатної терапії пацієнтів з підозрою на атипові переломи стегна.

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

Гіпокальціємія

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний в період вагітності і годування груддю.

Період вагітності

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

Годування груддю

Невідомо чи потрапляє золедроніва кислота у грудне молоко.

Вплив на репродуктивну здатність

Вплив золедронової кислоти оцінювали у тварин для потенційних несприятливих ефектів на репродуктивну функцію і F1 генерацію. Це призвело до збільшення розглянутих фармакологічних ефектів, пов'язаних з гальмуванням мобілізації кальцію з кісток, результатом чого були перинатальна смертність через гіпокальціємію, специфічний вплив бісфосфонатів, патологічні пологи і дострокове припинення дослідження. Таким чином, ці результати виключають визначення остаточного впливу золедронової кислоти на репродуктивну здатність людини.

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

Побічні реакції препарату, такі як запаморочення та сонливість, можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, тому необхідна обережність під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами в період застосування золедронової кислоти.

Спосіб застосування та дози.

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

Перед введенням 4 мг концентрату розводять у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Готовий розчин для інфузій вводять у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хв.

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

Слід використовувати лише прозорий безбарвний розчин, вільний від часток. Будь-який невикористаний препарат або його відходи повинні бути утилізовані відповідно до вимог місцевого законодавства.

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

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку

Рекомендована доза препарату ЗОЛТА для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями становить 4 мг золедронової кислоти кожні 3 – 4 тижні. Пацієнтам також необхідне щоденне призначення препаратів кальцію перорально у дозі 500 мг і 400 МО вітаміну D на добу.

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

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною

Дорослі, у тому числі пацієнти літнього віку

Рекомендована доза препарату при гіперкальціємії (альбумін коригований відносно кальцію в сироватці крові $\geq 12,0$ мг/дл або $3,0$ ммоль/л) становить 4 мг у вигляді одноразової інфузії. Перед введенням і під час введення препарату необхідно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Порушення функції нирок

Гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок можливе тільки після оцінки ризиків та переваг такого лікування. Клінічні дослідження для пацієнтів з рівнем креатиніну у сироватці крові > 400 мкмоль/л, або $> 4,5$ мг/дл, відсутні. Пацієнтам з гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, з рівнем креатиніну у 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

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

Рекомендовані дози препарату для пацієнтів з метастатичним ураженням кісток при порушенні функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв):

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 порушенням функції нирок передбачається зменшення дози до такого рівня, при якому досягається така AUC , як і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 75 мл/хв.

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози препарату ЗОЛТА, у разі погіршення функції нирок лікування слід відмінити. У ході досліджень погіршення ступеня ниркової недостатності було визначено таким чином:

- для пацієнтів з нормальним початковим рівнем креатиніну в сироватці крові ($< 1,4$ мг/дл, або < 124 мкмоль/л) – підвищення на $0,5$ мг/дл, або 44 мкмоль/л;
- для пацієнтів зі зміненим початковим рівнем креатиніну в сироватці крові ($> 1,4$ мг/дл, або > 124 мкмоль/л) – підвищення на 1 мг/дл, або 88 мкмоль/л.

Під час досліджень терапію золедроновою кислотою відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня в межах 10 % від початкової величини (див. розділ

«Особливості застосування»). Терапію препаратом ЗОЛТА слід відновлювати у тій дозі, яку призначали до переривання лікування.

Інструкції щодо приготування доз лікарського засобу

Дози концентрату для розчину для інфузій в мілілітрах (мл), що відповідають дозам препарату ЗОЛТА:

- 4,4 мл відповідає 3,5 мг;
- 4,1 мл відповідає 3,3 мг;
- 3,8 мл відповідає 3,0 мг.

Необхідну кількість рідкого концентрату слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози для внутрішньовенної інфузії. Доза вводиться як одноразова внутрішньовенна інфузія протягом не менше 15 хвилин.

Діти.

Для дітей віком від 1 року до 17 років безпеку та ефективність застосування золедронової кислоти не встановлено.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Протягом трьох днів після застосування препарату зазвичай повідомлялося про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгії, міальгії, озноб і артрити з набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.

У разі застосування золедронової кислоти виявлено такі важливі побічні реакції:

порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія.

Інформація про частоту небажаних реакцій при застосуванні золедронової кислоти у дозі 4 мг ґрунтується, головним чином, на даних, отриманих при проведенні тривалої терапії. Небажані реакції, пов'язані із застосуванням препарату, подібні до тих, про які повідомлялося при застосуванні інших бісфосфонатів, і можуть розвиватися приблизно в одній третині всіх пацієнтів.

Побічні реакції класифіковані за частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), іноді ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити виходячи з наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто – анемія; іноді – тромбоцитопенія, лейкопенія; рідко – панцитопенія.

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

З боку психіки: іноді – занепокоєність, розлади сну; рідко – сплутаність свідомості.

З боку органів зору: часто – кон'юнктивіти; іноді – помутніння зору, склерит та запалення очниці; дуже рідко – увеїт, епісклерит.

З боку травної системи: часто – нудота, блювання, анорексія; іноді – діарея, запор, абдомінальний біль, диспепсія, стоматити, сухість у роті.

З боку дихальної системи: іноді – диспное, кашель, бронхokonстрикція, рідко – інтерстиціальна хвороба легенів.

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

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини: часто – біль у кістках, міалгія, артралгія, генералізований біль; іноді – м'язові судоми, остеонекроз щелепи*.

З боку серцево-судинної системи: іноді – 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; іноді – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія.

З боку імунної системи: іноді – реакції гіперчутливості; рідко – ангіоневротичний набряк.

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

Відхилення лабораторних показників: дуже часто – гіпофосфатемія; часто – підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові, гіпокальціємія; іноді – гіпомагніємія, гіпокаліємія; рідко – гіперкаліємія, гіпернатріємія.

* На підставі клінічних випробувань з експертизою можливих випадків остеонекрозу щелепи.

Порушення функції нирок

Існують дані, що при застосуванні золедронової кислоти можливе погіршення функції нирок. Фактори, що можуть підвищувати потенційний ризик порушення функції нирок, включають дегідратацію, попереднє порушення функції нирок, багаторазові курси лікування золедроновою кислотою або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних лікарських засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Зареєстровані випадки погіршення функції нирок, прогресування ниркової недостатності і виникнення необхідності проведення гемодіалізу у пацієнтів після першого або одноразового застосування золедронової кислоти у дозі 4 мг.

Остеонекроз щелепи

Про випадки остеонекрозу (в основному щелепи) повідомлялося переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували лікарські засоби, що інгібують руйнування кісток, такі як золедроніва кислота. Багато хто з цих пацієнтів мали прояви місцевої інфекції, включаючи остеомієліт, та 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 було встановлено, рекомендовано уникати інвазивних стоматологічних процедур.

Фібриляція передсердь

У разі застосування золедронової кислоти в дозі 5 мг один раз на рік для лікування постменопаузного остеопорозу (ПМО) загальна частота виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів, які отримували 5 мг золедронової кислоти і плацебо, становила 2,5 % (96 з 3862) і 1,9 % (75 з 3852) відповідно. Частота виникнення фібриляції передсердь як серйозного небажаного явища у пацієнтів, які отримували 5 мг золедронової кислоти і плацебо, становила 1,3 % (51 з 3862) і 0,6 % (22 з 3852) відповідно. Така різниця в частоті, що спостерігалася в цьому дослідженні, не була відзначена в інших дослідженнях застосування золедронової кислоти, включаючи дослідження застосування золедронової кислоти в дозі 4 мг кожні 3-4 тижні пацієнтам із злоякісними новоутвореннями. Механізм, що лежить в основі підвищеної частоти виникнення фібриляції передсердь у цьому окремому клінічному дослідженні, не відомий.

Гострофазні реакції

Ці небажані реакції включають такі симптоми: гарячку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею та артралгію, які можуть починатися в перші 3 дні після інфузії золедронової кислоти.

Атипові переломи стегнової кістки

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

Гіпокальціємія

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

Термін придатності.

Закупорений флакон зберігається 3 роки.

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

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 5 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник.

Амакса ЛТД / Amaha LTD.

Місцезнаходження заявника.

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

Дата останнього перегляду.

28.11.2019