

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.03.2017 р. № 203
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15794/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕМЕДА
(ZOLEMEDA)

Склад:

діюча речовина: кислота золедренова;

1 мл концентрату містить кислоти золедренової моногідрат 0,8528 мг, що відповідає 0,8 мг кислоти золедренової безводної;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат, 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 нового класу бісфосфонатів, що специфічним чином діють на кісткову тканину. Вона є одним із найпотужніших серед відомих на сьогодні інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції.

Селективна дія бісфосфонатів на кістки базується на їхній високій спорідненості з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібіції остеокластичної активності, на сьогодні не з'ясований. У дослідженнях на тваринах було встановлено, 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 на культивовані клітини мієломи та раку молочної залози людини завдяки інгібіції проліферації клітин та індукції апоптозу. Це вказує на те, що золедренова кислота може мати антиметастатичні властивості.

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

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

Фармакокінетика.

Дані з фармакокінетики при метастазах в кістці 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 золедренової кислоти плазмові концентрації препарату швидко збільшуються, досягаючи піка наприкінці інфузії. Далі слідує швидке зменшення концентрації до < 10 % від пікового значення після 4 годин і < 1 % від пікового значення – після 24 годин з послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не

перевищують 0,1 % піка до другої інфузії на 28-й день. Золедренова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками в 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напівжиття $t_{1/2\alpha} = 0,24$ години і $t_{1/2\beta} = 1,87$ години і тривала фаза з кінцевим періодом напіввиведення $t_{1/2\gamma} = 146$ год. Не відмічено кумуляції препарату в плазмі при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедренова кислота не піддається метаболізму і виводиться нирками в 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 золедренової кислоти з кісткової тканини в системний кровотік і її виведення нирками. Загальний кліренс препарату в організмі становить $5,04 \pm 2,5$ л/год і не залежить від дози препарату, статі, віку, расової приналежності і маси тіла пацієнта. Збільшення часу інфузії з 5 до 15 хв призводить до зменшення концентрації золедренової кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу в плазмі (AUC).

Варіабельність фармакокінетичних параметрів золедренової кислоти у різних пацієнтів була високою, як і інших бісфосфонатів.

Дані з фармакокінетики золедренової кислоти у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедренова кислота не інгібує фермент Р450 людини і не піддається біотрансформації; за даними експериментальних досліджень, проведених на тваринах, з калом виводиться менше 3 % введеної дози, що дає змогу припускати, що стан функції печінки суттєво не впливає на фармакокінетику золедренової кислоти.

Нирковий кліренс золедренової 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 в пацієнтів із кліренсом креатиніну 20 мл/хв (гостра ниркова недостатність) або 50 мл/хв (середня ниркова недостатність) відносний кліренс золедренової кислоти – 37 % або 72 % відповідно. Однак дані з фармакокінетики у хворих із гострою нирковою недостатністю (< 30 мл/хв) обмежені.

Виявлена низька спорідненість золедренової кислоти з клітинними компонентами крові. Зв'язування з білками плазми є низьким, незв'язана фракція – від 60 % при 2 нг/мл до 77 % при 2000 нг/мл золедренової кислоти.

Особливі популяції

Діти

Обмежені фармакокінетичні дані щодо дітей з тяжкими порушеннями остеогенезу дають можливість припустити, що фармакокінетика золедренової кислоти у дітей віком від 3 до 17 років аналогічна такій у дорослих при застосуванні препарату в еквівалентних дозах (мг/кг). Вік, маса тіла, стать і кліренс креатиніну, як виявилось, не впливають на системну експозицію золедренової 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 новоутвореннями на пізніх стадіях.
- Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини (золедренової кислоти), інших бісфосфонатів або будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу. Вагітність. Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У дослідженнях одночасно із золедреновою кислотою часто призначали інші лікарські засоби – протипухлинні препарати, діуретики, антибіотики, аналгетики. Будь-яких клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими в дослідженнях *in vitro*, золедренова кислота не має істотного зв'язування з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому P450. Проте спеціальні клінічні дослідження щодо вивчення лікарської взаємодії не проводилися.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і аміноглікозидів, оскільки вони можуть спричиняти адитивний вплив, внаслідок чого рівень кальцію в сироватці крові може залишатися зниженим довше, ніж потрібно. Слід бути обережними при призначенні Золементи й 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 відмічено.

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

Особливості застосування.

Загальні

Перед введенням Золементи слід переконатися в 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 параметри, пов'язані з гіперкальціємією, такі як рівні кальцію, фосфатів і магнію, мають бути ретельно перевірені після початку терапії Золементою. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна додаткова терапія.

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

Пацієнти, які одержують терапію Золементою, не повинні одночасно лікуватися золедреновою кислотою.

Пацієнти, які одержують терапію Золементою, також не повинні одночасно застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

Безпека і ефективність застосування Золементи в педіатричній практиці дотепер не встановлені.

Порушення функції нирок

При вирішенні питання про застосування Золементи хворим з гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, на тлі порушення функції нирок, потрібно дослідити 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 бісфосфонатів. Фактори, які збільшують можливість порушення ниркової функції, включають дегідратацію, раніше існуюче порушення функції нирок, багаторазові цикли застосування Золементи або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії в коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні Золементи в дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе. Випадки погіршення ниркових функцій, прогресування до ниркової недостатності та потреби в діалізі спостерігались у пацієнтів після введення початкової дози або однократної дози золедренової кислоти 4 мг.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці 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 Золемеди 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 в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) при запобіганні втраті маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози Золемеди (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 Золемеда застосовують у тій самій дозі, як і до тимчасового припинення.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі Золемеди, на функцію нирок у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних з клінічної безпеки щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (у клінічних випробуваннях визначається як 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 в кістки та у жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток відповідно) і лише обмеженими фармакокінетичними даними щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування Золемеди пацієнтам з 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

Про остеонекроз щелепи повідомлялося переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які одержують схеми лікування, що включають бісфосфонати, у тому числі й Золемеда. Багато з цих пацієнтів отримували також хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані із стоматологічними процедурами, такими, як видалення зуба. Багато хто з пацієнтів мав ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомиєліт.

Початок лікування або новий курс лікування слід відкласти, якщо у пацієнтів наявні незагоєні відкриті ураження м'яких тканин у порожнині рота, за винятком медичних надзвичайних ситуацій. До початку лікування бісфосфонатами пацієнтам із супутніми факторами ризику рекомендується провести стоматологічний огляд з відповідним профілактичним стоматологічним лікуванням та індивідуальною оцінкою користі та ризику. Необхідно враховувати наступні 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, супутні захворювання (наприклад анемія, коагулопатії, інфекція), паління.
- Дентальні захворювання в анамнезі, недостатня гігієна порожнини рота, періодонтитні захворювання, інвазивні дентальні процедури та не припасований зубний протез.

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

Під час терапії цим пацієнтам по можливості слід уникати інвазивних стоматологічних процедур. Пацієнтів, у яких під час терапії бісфосфонатами розвинувся остеонекроз щелепи, стоматологічна операція може погіршити стан. Відсутні дані відносно пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, щоб припустити, знижує ризик розвитку остеонекрозу щелепи припинення лікування бісфосфонатами чи ні. Режим лікування для пацієнтів, у яких виникає остеонекроз щелепи, має розроблятися в тісній співпраці між лікуючим лікарем і лікарем-стоматологом або хірургом-стоматологом, що має досвід лікування пацієнтів з остеонекрозом щелепи. Слід розглянути можливість тимчасової відміни золедренової 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.

Кістково-м'язовий біль

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 і Золеmedу (золедронову кислоту). Час до початку появи симптомів варіював від одного дня до декількох місяців від початку лікування. У більшості пацієнтів після припинення лікування відбувалося зменшення вираженості симптомів. У даній категорії пацієнтів відзначали рецидив симптомів, якщо лікування відновлювали тим же лікарським засобом або іншим бісфосфонатом.

Атиповий перелом стегнової кістки

Атипові підвертлюгові і діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, в першу чергу, у пацієнтів, які отримують тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі в будь-якому місці вздовж стегна від трохи нижче малого вертлюга до трохи вище надвиростків. Ці переломи виникають після мінімальної травми чи без неї, і деякі пацієнти відчують 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 потрібно обстежити у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і які перенесли перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про погане загоєння таких переломів. На підставі індивідуальної оцінки ризику і користі слід вирішити питання про припинення бісфосфонатної терапії для пацієнтів з підозрою на атипові переломи стегна.

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

Особливості застосування після розведення. Після розведення в стерильному фізіологічному розчині чи 5 % розчині глюкози препарат стабільний протягом 24 годин при температурі 2-8 °С.

Після асептичного розведення необхідно використовувати готовий до застосування препарат негайно.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

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

Дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами не проводилися. Але з огляду на побічні реакції препарату не рекомендовано керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Золеmedу повинен вводити тільки лікар, який має досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

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

Концентрат Золеmedи 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.

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

Дорослі і пацієнти літнього віку

Рекомендована доза золедронової кислоти 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.

Рішення про лікування пацієнтів з метастатичним ураженням кісток для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, слід приймати з урахуванням того, що початок ефекту від лікування настає через 2-3 місяці.

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною

Дорослі і пацієнти літнього віку

При застосуванні препарату у зв'язку із гіперкальціємією (вміст кальцію в сироватці крові із коригуванням на альбумін $\geq 12,0$ мг/дл, або $3,0$ ммоль/л) рекомендоване одноразове введення 4 мг золедронової кислоти.

Порушення функції нирок

Гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок можливе після ретельної оцінки ризику застосування препарату і 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, обумовленою 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 рівня креатиніну в сироватці крові. Золемеда не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок до початку терапії (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Клінічні дослідження щодо застосування золедронової кислоти пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові ≥ 265 мкмоль/л, або ≥ 3 мг/дл, не проводилися.

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

ПОЧАТКОВИЙ РІВЕНЬ КЛІРЕНСУ КРЕАТИНІНУ (МЛ/ХВ)	РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА ЗОЛЕМЕДИ (МГ)*
>60	4,0 МГ ЗОЛЕДРОНОВОЇ КИСЛОТИ
50-60	3,5 МГ ЗОЛЕДРОНОВОЇ КИСЛОТИ *
40-49	3,3 МГ ЗОЛЕДРОНОВОЇ КИСЛОТИ *
30-39	3,0 МГ ЗОЛЕДРОНОВОЇ КИСЛОТИ *

*Дози розраховані на підставі передбачуваного цільового значення $AUC=0,66$ мг•год/л (кліренс креатиніну 75 мл/хв). Для пацієнтів з порушенням функції нирок передбачається зменшення дози до рівня, при якому досягається така AUC , як і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 75 мл/хв.

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози Золемеди, у разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. У клінічних дослідженнях порушення функції нирок 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.

У дослідженнях терапію золедроновою кислотою відновлювали після повернення рівня креатиніну в межі 10 % від початкової величини. Терапію Золемедою слід відновлювати в тій же дозі, що і до переривання лікування.

Інструкції щодо приготування доз Золемеди

Для внутрішньовенного введення.

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

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

Інструкції щодо приготування знижених доз Золемеди:

Набрати відповідний об'єм концентрату, як вказано нижче:

- 4,4 мл відповідає 3,5 мг;

- 4,1 мл відповідає 3,3 мг;

- 3,8 мл відповідає 3,0 мг.

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

Діти.

Препарат Золемеди не застосовується у педіатричній практиці, тому що рівень безпеки та ефективності застосування препарату дітям встановлені не були.

Передозування.

Клінічний досвід терапії гострого передозування золедроновою кислотою обмежений. 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 показане проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показаннями. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом трьох днів після застосування золедронової кислоти повідомлялося про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгії, міалгії і озноб. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів. Найбільш важливими виявленими побічними реакціями при застосуванні Золемеди були: порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія, інтерстиціальна хвороба легенів.

Інформація про частоту небажаних реакцій при застосуванні золедронової кислоти у дозі 4 мг ґрунтується, головним чином, на даних, отриманих при проведенні тривалої терапії. Небажані реакції, пов'язані із застосуванням Золемеди, подібні до тих, про які повідомлялося при застосуванні інших бісфосфонатів, і можуть розвиватися приблизно в однієї третини 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 ($< 1/10000$), включаючи окремі повідомлення.

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 (вторинний до гіпокальціємії).

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

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

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

З боку серцево-судинної системи: іноді – артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь; артеріальна гіпотензія, що 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 застосування препарату: часто – гарячка, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи); іноді – реакції у місці ін'єкції (включаючи біль, подразнення, припухлість, затвердіння), астения, периферичний набряк, біль у грудях, збільшення маси тіла, анафілактичні реакції/шок, кропив'янка; рідко – артрити та набряки суглобів як симптоми гострофазової реакції.

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

Порушення функції нирок

При застосуванні золедронової кислоти повідомлялося про погіршення функції нирок. У пацієнтів з поширеними злоякісними захворюваннями частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними із застосуванням золедронової кислоти, була такою: множинна мієлома – 3,2 %, рак простати – 3,1 %, рак молочної залози – 4,3 %, рак легень та інші солідні пухлини – 3,2 %. Фактори, що можуть підвищувати ризик порушення функції нирок, включають дегідратацію, попереднє порушення функції нирок, багаторазові курси лікування Золемедою або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Повідомлялося 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) повідомлялося переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували золедронову кислоту. Багато хто з цих пацієнтів мав прояви місцевої інфекції, включаючи остеомиєліт. Більшість випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Остеонекроз щелепи має багато встановлених факторів ризику, зокрема діагностований рак, супутня терапія (наприклад хіміотерапія, променева терапія, кортикостероїди) та супутні захворювання (наприклад анемія, коагулопатії, інфекції, захворювання ротової порожнини).

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

Фібриляція передсердь

Загальна частота розвитку фібриляції передсердь становила 2,5 % у групі пацієток, 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, а також артрит із асоційованим опуханням суглобів, які

можуть проявлятися протягом перших 3 днів після інфузії Золемеди. Зазначену реакцію називають «грипоподібним» синдромом, або синдромом «після отримання препарату»

Атипові переломи стегнової кістки

Рідко повідомлялося про такі реакції: гострі підвертлюгові та діафізарні переломи стегнової кістки (небажана реакція на бісфосфонати).

Побічні реакції, зумовлені гіпокальціємією

Гіпокальціємія є важливим ідентифікованим ризиком при застосуванні Золемеди за зареєстрованими показаннями. Дані досліджень свідчать про зв'язок між застосуванням золедрової кислоти, 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. Не вимагає особливих умов зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Концентрат препарату Золемеда підлягає розведенню у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат Золемеди 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.

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

Упаковка.

По 5 мл концентрату для розчину для інфузій у безбарвному пластиковому флаконі із гумовою пробкою та алюмінієвою кришечкою з фліп-оф компонентом. 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Актавіс Італі С.п.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Віа Пастер 10, 20014, Нервіано (Мілан), Італія.

Дата останнього перегляду.

02.03.2017 р.