

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### ЗОЛЕВІСТА (ZOLEVISTA)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* zoledronic acid;

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.*

Золедренова кислота належить до нового класу бісфосфонатів, що специфічним чином діють на кісткову тканину. Вона є одним із найпотужніших серед відомих на даний час інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції.

Селективна дія бісфосфонатів на кістки базується на їхній високій спорідненості з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібіції остеокластичної активності, не з'ясований. Дослідження на тваринах встановили, 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. В доклінічних дослідженнях були продемонстровані такі властивості:

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

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

##### *Фармакокінетика.*

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

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

Золедренова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками у 3 етапи: швидке двофазне виведення лікарського засобу 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  $t_{1/2\gamma}=146$  годин. Не відзначено кумуляції лікарського засобу у плазмі крові при повторних

введеннях кожні 28 днів. Золедренова кислота не піддається метаболізму і виводиться нирками у незміненому вигляді. Протягом перших 24 годин у сечі виявляється  $39 \pm 16$  % введеної дози. Решта лікарського засобу в основному зв'язується з кістковою тканиною. Потім поволі відбувається зворотне вивільнення золедренової кислоти з кісткової тканини у системний кровотік і її виведення нирками. Загальний кліренс лікарського засобу в організмі становить  $5,04 \pm 2,5$  л/годину і не залежить від дози лікарського засобу, статі, віку, расової приналежності і маси тіла пацієнта. Збільшення часу інфузії з 5 до 15 хвилин призводить до зменшення концентрації золедренової кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу у плазмі крові (AUC).

Варіабельність фармакокінетичних параметрів золедренової кислоти у різних пацієнтів була високою, як і в 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 P<sub>450</sub> 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 не впливає на фармакокінетику золедренової кислоти.

Нирковий кліренс золедренової кислоти корелює із кліренсом креатиніну, нирковий кліренс становить  $75 \pm 33$  % кліренсу креатиніну, що досягав у середньому  $84 \pm 29$  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 золедренової кислоти – 37 % та 72 % відповідно. Однак дані з фармакокінетики у пацієнтів із гострою нирковою недостатністю (<30 мл/хв) обмежені.

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

### **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 з 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 золедреновою кислотою не проводили. Золедренова кислота систематично не метаболізується і не впливає на ензими цитохрому P<sub>450</sub> людини *in vitro*. Золедренова 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, малоімовірні.

Золедренова кислота виводиться з організму шляхом ниркової екскреції. Слід дотримуватися обережності при застосуванні Золевисти 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 Золевісти 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 спостерігалось 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 спостерігалось у пацієнтів після однократного застосування золедронової кислоти. Ниркова недостатність, що вимагала застосування діалізу або призвела до летального наслідку, зрідка спостерігалась 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 Золевісти 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 застосовувати з обережністю 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.

Найвну 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 двічі на добу протягом 10 днів після введення Золевісти. Пацієнтам необхідно розповісти про симптоми гіпокальціємії і забезпечити адекватний моніторинг у продовж 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 (такі як: анемія, коагулопатії, інфекція), паління;

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

- 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 золедроновної кислоти. Під час лікування інвазивні стоматологічні процедури слід проводити з обережністю, уникаючи безпосередньої близькості до місця застосування золедроновної 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 золедроновної 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, і 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 з яких виникали протягом трьох днів після введення золедроновної 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 Золевiсти. 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 Золевiсти, 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.

Золевiста 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 золедронові кислота у грудне молоко людини. Золевiста протипоказана у період годування груддю.

##### Жінки репродуктивного віку.

Золевiста не рекомендується для застосування жінкам репродуктивного віку. Фертильність. Виявлено надмірно посилений фармакологічний ефект, який розглядається як пов'язаний із гальмуванням мобілізації скелетного кальцію. 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 з 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 Золевiсти проводять за умови адекватної гідратації пацієнта. Це особливо важливо для пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) та пацієнтів, які отримують діуретики. Застосовуючи Золевiсту 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 Золевiсти на рік.

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

Пацієнтам з нещодавнім низькотравматичним переломом стегна рекомендується введення Золевiсти через два або більше тижнів після операції з приводу перелому стегна. Пацієнтам із нещодавнім низькотравматичним переломом стегна перед першим введенням лікарського засобу Золевiста 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 Золевiсти. Крім того, пацієнти з хворобою Педжета потребують застосування кальцію додатково,

принаймні 500 мг елементарного кальцію двічі на добу протягом щонайменше 10 діб після введення Золевісти.

*Повторне лікування препаратом 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 1 рік або довше після початку лікування. Дані стосовно 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  $\geq 35$  мл/хв не потрібне.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.*

Регулювання дози не потрібне.

*Пацієнти літнього віку ( $\geq 65$  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 °С.

*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 рекомендується проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

**Побічні реакції.**

Нижченаведені побічні реакції систематизовано відповідно до класів систем органів за MedDRA та частотою: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), непоширені ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко поширені ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). У межах кожної групи частоти небажані реакції представлено у порядку зменшення проявів.

*Інфекції та інвазії:*

непоширені – грип, назофарингіт.

*З боку крові та лімфатичної системи:*

непоширені – 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:*

поширені – гіпокальціємія\*;

непоширені – зменшення апетиту,

рідко поширені – гіпофосфатемія.

*З боку психіки:*

непоширені – безсоння.

*З боку нервової системи:*

поширені – головний біль, запаморочення;

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

*З боку органів зору:*

поширені – гіперемія очей;

непоширені – кон'юнктивіт, біль в очах;

рідко поширені – увеїт, епісклерит, запалення райдужної оболонки;

частота невідома\*\* – склерит та запалення ока.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:*

непоширені – вертиго.

*З боку серцево-судинної системи:*

поширені – фібриляція передсердь;

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

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

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

непоширені – кашель, задишка.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

поширені – нудота, блювання, діарея;

непоширені – диспепсія, біль в епігастрії, біль у животі, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, запор, сухість у роті, езофагіт, зубний біль, гастрит<sup>#</sup>.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

непоширені – висипання, гіпергідроз, свербіж, еритема.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:*

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

непоширені – 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 поширені – атиповий підвертлюжний та діафізарний перелом стегнової кістки<sup>†</sup> (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:*

непоширені – 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.

*Лабораторні показники:*

поширені – підвищення рівня С-реактивного протеїну;

непоширені – зниження рівня кальцію крові.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:*

дуже поширені – гарячка;

поширені – грипоподібні симптоми, озноб, стомлюваність, астения, біль, нездужання, реакція у місці введення;

непоширені – 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 пост маркетингового досвіду. Частота не може бути оцінена на основі наявних даних.

† Виявлені в постмаркетинговий період.

### Ефекти класу препаратів.

#### *Порушення функції нирок.*

При застосуванні золедронової кислоти повідомлялося про погіршення функції нирок. На підставі аналізу даних з безпеки, отриманих у процесі реєстраційних досліджень золедронової кислоти щодо попередження небажаних явищ, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів із поширеними злоякісними захворюваннями частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними із золедроновною кислотою, була такою: множинна мієлома (3,2 %), рак простати (3,1 %), рак молочної залози (4,3 %), рак легень та інші солідні пухлини (3,2 %). Фактори, що можуть підвищувати ризик порушення функції нирок, включають дегідратацію, попереднє порушення функції нирок, багаторазові курси лікування золедроновною кислотою 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.

#### *Гіпокальціємія.*

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

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

Випадки тимчасового асимптоматичного зниження рівнів 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 золедроновною 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 рівні 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 3 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.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

***Термін придатності.*** 30 місяців.

***Умови зберігання.***

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