

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БЛАЗТЕР
(BLAZTERE)

Склад:

діюча речовина: кислота золедроновая;

1 флакон містить золедроновой кислоти моногідрату еквівалентно золедроновій кислоті безводній 4 мг;

допоміжні речовини: маніт (E 421), натрію цитрат.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій

Основні фізико-хімічні властивості: від майже білого до білого кольору ліофілізат у вигляді агрегатів або вільного порошку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати.
Код АТХ M05B A08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Золедроновая 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, на даний час не з'ясований. Дослідження на тваринах встановили, що золедроновая кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток. Крім інгібіції остеокластичної кісткової резорбції, золедроновая 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 золедроновая кислота може мати антиметастатичні властивості.

In vivo – інгібіція остеобластної 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 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 кістці отримані після одноразової і повторних 5- і 15-хвилинних інфузій 2, 4, 8 і 16 мг золедроновой кислоти 64 пацієнтам. Фармакокінетичні параметри не залежать від дози препарату.

Після початку інфузії золедроновой кислоти плазмові концентрації препарату 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 із послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не перевищують 0,1 % від піку, до другої інфузії на 28-й день.

Золедроновая 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 $t_{1/2\gamma} = 146$ годин. Не відзначено кумуляції препарату в плазмі крові при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедроновая 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 золедроновой 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 часу інфузії з 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 в різних пацієнтів була високою, як і в інших бісфосфонатів.

Дані з фармакокінетики золедронової кислоти у пацієнтів із 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 можливість припускати, що стан функції печінки 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 (< 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, стать 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 стовбура, 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічних досліджень одночасно із золедроновою кислотою часто призначали інші лікарські засоби – протипухлинні препарати, антибіотики, аналгетики. Будь-яких клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими в ході досліджень *in vitro*, золедренова кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому Р450. Проте спеціальні клінічні дослідження щодо вивчення лікарської взаємодії не проводилися.

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 може виникнути гіпокальціємія. 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 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 препарату Блазтер слід переконатися у достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів із 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 золедреновою кислотою. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомagneмія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

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

Пацієнтам, які одержують терапію препаратом Блазтер, не слід одночасно приймати інші препарати, що містять золендренову кислоту.

Пацієнтам, які одержують терапію препаратом Блазтер, також не слід одночасно застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

Порушення функції нирок

При вирішенні питання про застосування золедренової кислоти 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 із 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 золедренової кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії у коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні золедренової кислоти у дозі 4 мг протягом не менше 15 хв 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 препарату Блазтер у пацієнтів необхідно оцінювати рівні 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 втраті маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози золедренової кислоти (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 % початкової величини.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі золедренової кислоти, на функцію нирок, у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних із клінічної безпеки щодо пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (креатинін сироватки > 400 мкмоль/л, або $> 4,5$ мг/дл, для пацієнтів із гіперкальціємією, що індукована пухлиною, та креатинін сироватки > 265 мкмоль/л, або > 3 мг/дл, для пацієнтів із метастазами у кістки та у жінок із ранньою стадією раку молочної залози у 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 із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування золедренової кислоти пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Порушення функції печінки

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

Остеонекроз щелепи.

Про остеонекроз щелепи повідомлялося переважно у пацієнтів із онкологічними захворюваннями, які одержують схеми лікування, що включають бісфосфонати, у тому числі й Блазтер. 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.

Пацієнтам, які мають супутні фактори ризику (такі як рак, хіміотерапія, терапія кортикостероїдами, недостатня гігієна порожнини рота), 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 відносно пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, щоб визначити, знижує ризик розвитку остеонекрозу щелепи припинення лікування бісфосфонатами чи ні. Лікар, даючи клінічну оцінку, повинен керуватися планом ведення кожного пацієнта, що ґрунтується на індивідуальній оцінці користі/ризiku.

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 і Блазтер (золедронову кислоту). 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 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 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 із 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

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

Дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводилися. Але з огляду на побічні реакції препарату слід утриматися під час прийому препарату від керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Блазтер вводити тільки лікарям, які мають досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів. Розчин слід готувати в асептичних умовах.

Перед введенням вміст флакона розчинити у 5 мл води для ін'єкцій для отримання розчину концентрацією 0,8 мг/мл. Відновлений розчин розвести у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Готовий розчин для інфузій вводити у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хв.

Відновлений розчин препарату Блазтер 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 із ураженням кісткової тканини, у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

Дорослі і пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза препарату Блазтер 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.

Лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною.

Дорослі і пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза препарату Блазтер становить 4 мг у вигляді одноразової інфузії. Перед введенням і під час введення препарату необхідно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Порушення функції нирок.

Гіперкальціємія, зумовлена злоякісною пухлиною.

Лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів із 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 із ураженням кісткової тканини, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

На початку лікування препаратом пацієнтів із 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.

Блазтер 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 із 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 ПРЕПАРАТУ БЛАЗТЕР (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 із 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 Блазтер, у разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. У ході клінічних досліджень порушення функції нирок було визначене таким чином:

– для пацієнтів із 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 клінічних досліджень терапію золедроновою кислотою відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня в межах 10 % початкової величини. Терапію препаратом Блазтер слід відновлювати у тій же дозі, що й до переривання лікування.

Інструкції щодо приготування доз препарату Блазтер.

Перед введенням вміст флакона розчинити у 5 мл води для ін'єкцій для отримання розчину концентрацією 0,8 мг/мл. Дози відновленого розчину в мл, які відповідають дозам препарату Блазтер в мг:

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

Необхідну кількість відновленого розчину слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

Відновлений розчин лишається стабільним протягом 24 годин при температурі зберігання не вище 25 °С. Його не можна заморожувати.

Розведений розчин золедронової кислоти бажано використати негайно. Допускається зберігання невикористаного відразу розчину в холодильнику при температурі 2-8 °С. Перед введенням розчин із холодильника слід витримати в приміщенні до досягнення ним кімнатної температури. Загальна тривалість періоду часу між відновленням, розведенням, зберіганням та введенням препарату не повинна перевищувати 24 годин.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Діти. Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлені.

Передозування. Клінічний досвід терапії гострого передозування золедроновою кислотою обмежений. 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 (в т.ч. концентрацій кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії показане проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом трьох днів після застосування золедронової кислоти зазвичай 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 золедронової кислоти були: порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія.

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

Інформація про нижчезказані побічні реакції була зібрана в ході клінічних досліджень переважно після тривалого лікування золедроновою кислотою.

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.

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

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

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

З боку дихальної системи: іноді – диспное, кашель, бронхоконстрикція.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – гіпергідроз; 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, скутість суглобів; 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.

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.

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 випадків некрозу щелепи.

Порушення функції нирок

При застосуванні золедронової кислоти повідомлялося про погіршення функції нирок. На підставі аналізу даних з безпеки, отриманих у ході реєстраційних досліджень золедронової кислоти щодо попередження небажаних явищ, пов'язаних із ураженням кісткової тканини, у пацієнтів із поширеними злоякісними захворюваннями частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними з 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.

Остеонекроз щелепи.

Про випадки остеонекрозу (в основному щелепи) повідомлялося переважно у пацієнтів із 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, як, наприклад, 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, наявні захворювання ротової порожнини). Хоча причинно-наслідкового зв'язку не доведено, цим пацієнтам рекомендовано уникати інвазивних стоматологічних процедур.

Фібриляція передсердь

У ході рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження, в якому оцінювалася ефективність і безпека золедронової кислоти у пацієнток із 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 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 діафізальні переломи стегнової кістки (небажана реакція на бісфосфонати).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище

25 °C

Упаковка. У флаконі USP–Type–I укупореному бромбутиловою пробкою з оранжевим фліпом. 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

(Виробнича дільниця 1)

Дільниці № 137, 138 та 146, С.В. Кооператив Індустріал Істейт, Боларам, Джінарам Мандал, округ Медак, Андхра Прадеш, Індія.