

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗОЛДРІЯ
(ZOLDRIA)

Склад:

діюча речовина: zoledronic acid;

1 флакон містить кислоти золедронової моногідрат, що еквівалентно 4 мг кислоти золедронової безводної;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат;

розчинник: вода стерильна для ін'єкцій.

Лікарська форма.

Ліофілізат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати.

Код АТС M05B A08.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісною пухлиною. Профілактика симптомів з боку кісткової тканини у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, з ураженням кісток (патологічні переломи, компресії хребта, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії).

Противоказання.

Підвищена чутливість до золедронової кислоти, інших бісфосфонатів або будь-яких компонентів, що входять до складу препарату; вагітність та період годування груддю; виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для внутрішньовенного застосування у дорослих в умовах спеціалізованого стаціонару.

При *гіперкальціємії, пов'язаній зі злоякісною пухлиною* (концентрація кальцію з корекцією за рівнем альбуміну ≥ 12 мг/дл або 3 ммоль/л), рекомендовану дозу 4 мг призначають у вигляді одноразової 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Інфузію золедронової кислоти проводять за умови адекватної гідратації пацієнта.

Повторне введення золедронової кислоти в дозі 4 мг призначають у разі відсутності ефекту після першого застосування або у разі рецидиву після досягнення клінічного ефекту, що ґрунтується на повторному зростанні рівня кальцію в сироватці крові. Інтервал між повторним застосуванням повинен становити не менше 7 днів, оскільки цей період необхідний для досягнення повного клінічного ефекту.

Для *профілактики симптомів з боку кісткової тканини у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, з ураженням кісток* препарат вводять у дозі 4 мг 1 раз у 3 - 4 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю не менше 15 хв. Одночасно призначають препарати кальцію внутрішньо в дозі 500 мг/добу і вітамін D в дозі 400 МО/добу.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісною пухлиною. Лікування гіперкальціємії у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок можливе лише після оцінки ризику і користі лікування. Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з рівнем креатиніну в сироватці > 400 мкмоль/л або $> 4,5$ мг/дл відсутній.

Пацієнтам з рівнем креатиніну в сироватці < 400 мкмоль/л або < 4,5 мг/дл особливий режим дозування не потрібний.

Профілактика симптомів з боку кісткової тканини у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, з ураженнями кісток. При початковому лікуванні золедроновіою кислотою пацієнтів із множинною мієломою або метастатичним ураженням кісток внаслідок солідної пухлини повинні бути визначені рівні креатиніну в сироватці і кліренс креатиніну. Зодрія не рекомендується пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Пацієнтам з метастазами в кістки та порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – від 30 до 60 мл/хв) рекомендуються такі дози препарату:

Початковий рівень кліренсу креатиніну, мл/хв	Рекомендована доза золедроновіою кислоти, мг
> 60	4
50 - 60	3,5
40 - 49	3,3
30 - 39	3

У хворих, які застосовують Зодрію, перед кожним введенням необхідно контролювати функцію нирок. Лікування препаратом слід припинити, якщо буде діагностовано порушення функції нирок (див. «Особливості застосування»).

Правила приготування розчину для внутрішньовенного введення.

Перед застосуванням препарат розчиняють у розчиннику, що входить у комплект, а потім додатково розводять у 100 мл 0,9 % розчину хлориду натрію або 5 % розчину глюкози. Перед введенням необхідний візуальний контроль приготовленого розчину на наявність механічних домішок і зміни кольору. Після асептичного розчинення і розведення готовий розчин бажано застосовувати негайно. У разі неможливості застосування препарату одразу після приготування, його слід помістити у холодильник. При температурі 2 - 8 °С розчин залишається стабільним протягом 24 годин. Охолоджений розчин перед застосуванням нагрівають до кімнатної температури.

Термін придатності приготовленого розчину – 24 години.

Побічні реакції.

З боку органів кровотворення: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія; рідко – панцитопенія.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, запор, анорексія, біль у животі, стоматит, сухість у роті.

З боку центральної і периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезії, порушення смаку, гіпестезія, гіперестезія, тремор, занепокоєння, порушення сну; рідко – сплутаність свідомості.

З боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, болі в кістках; іноді – м'язові судоми.

З боку органів дихання: іноді – задишка, кашель.

З боку серцево-судинної системи: іноді – артеріальна гіпертензія або гіпотензія; рідко – брадикардія.

З боку сечовидільної системи: іноді – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, шкірні висипи (включаючи еритематозні та макулярні), підвищене потовиділення.

З боку органа зору: кон'юнктивіт, зниження гостроти зору; рідко – увеїт, епісклерит.

Алергічні реакції: реакції гіперчутливості; рідко – ангіоневротичний набряк.

Місцеві реакції: біль, подразнення та припухлість у місці введення препарату.

Лабораторні показники: підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові, гіпофосфатемія, гіпокальціємія, гіпомагніємія; рідко – гіперкаліємія, гіпернатріємія.

Інші: гарячка, озноб, грипоподібний стан, підвищена втомлюваність, нездужання, припливи крові до обличчя, астенія, периферичні набряки, біль у грудях, збільшення маси тіла.

Передозування.

Про випадки гострого передозування не повідомлялося. У разі передозування, що призводить до клінічно значущої гіпокальціємії, компенсація стану може бути досягнута додатковим пероральним прийомом кальцію та/або інфузією кальцію глюконату.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Оскільки відсутній досвід застосування препарату під час вагітності, Золдрія не рекомендується для лікування вагітних. Не відомо, чи екскретується Золдрія з грудним молоком, тому препарат не призначається в період годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату у дітей не досліджувалися, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії.

Особливості застосування.

Через ризик клінічно значущого погіршення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності, одноразові дози золедронової кислоти не повинні перевищувати 4 мг, а тривалість інфузії повинна становити щонайменше 15 хв.

Пацієнти, які застосовують золедронову кислоту, потребують ретельного нагляду з метою виявлення перших ознак порушення функціонального стану нирок. Лікування препаратом слід припинити у разі погіршення функції нирок:

- у пацієнтів із нормальним початковим рівнем креатиніну в сироватці ($\leq 1,4$ мг/дл) при підвищенні на $\geq 0,5$ мг/дл;
- у пацієнтів з підвищеним початковим рівнем креатиніну в сироватці ($> 1,4$ мг/дл) при підвищенні на ≥ 1 мг/дл.

Лікування може бути продовжено, якщо відхилення від початкових значень рівня креатиніну не перевищує 10 %.

Клінічні дані застосування золедронової кислоти у пацієнтів з нирковою недостатністю обмежені. Застосування препарату у пацієнтів з порушенням функції нирок можливе лише після оцінки ризику і користі лікування. Препарат виводиться в незміненому вигляді, в основному нирками, внаслідок чого збільшується ризик побічних реакцій з боку нирок для цієї категорії пацієнтів. Концентрацію сироваткового креатиніну необхідно визначати перед кожною інфузією препарату. Пацієнтам з нирковою недостатністю для лікування гіперкальціємії, пов'язаної зі злоякісною пухлиною, засіб призначають, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик. У пацієнтів з нирковою недостатністю, які лікуються золедроновою кислотою з приводу кісткових метастазів, у разі появи ознак погіршення функції нирок лікування препаратом слід припинити до відновлення показників функціонального стану нирок до початкового рівня.

Клінічний досвід застосування препарату у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці > 3 мг/дл відсутній.

Стандартні метаболічні параметри, пов'язані з гіперкальціємією, такі як концентрація кальцію, фосфору і магнію, а також рівень креатиніну в сироватці, повинні бути ретельно перевірені після початку терапії золедроновою кислотою. У разі розвитку гіпокальціємії, гіпофосфатемії або гіпомагніємії необхідна короткочасна підтримуюча терапія.

При лікуванні препаратом хворому необхідно забезпечити адекватний рідинний баланс, однак слід уникати надлишкової гідратації, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю. Для забезпечення гідратації рекомендується введення фізіологічного розчину до, під час або після інфузії золедронової кислоти. Петльові діуретики (фуросемід) можуть застосовуватися тільки за умови адекватної гідратації пацієнта. Їх одночасне застосування із золедроновою кислотою потребує особливої обережності через ризик розвитку гіпокальціємії. Особливої обережності слід дотримуватися при призначенні Золдрії одночасно з нефротоксичними препаратами.

Оскільки доступні лише обмежені клінічні дані щодо застосування золедронової кислоти у пацієнтів з вираженою печінковою недостатністю, немає певних рекомендацій щодо тактики безпечного застосування для цієї категорії пацієнтів.

У пацієнтів з астмою, спричиненою ацетилсаліциловою кислотою, спостерігалися випадки

бронхообструкції при застосуванні бісфосфонатів. Незважаючи на відсутність даних про подібні прояви при лікуванні золедроновою кислотою, необхідно дотримуватися обережності при призначенні препарату пацієнтам з астмою, зумовленою ацетилсаліциловою кислотою.

Повідомлялося про остеонекроз щелепи в онкологічних хворих, лікування яких включало бісфосфонати. Багато хто з цих пацієнтів також отримував хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами типу видалення зуба. Багато хто мав ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомиєліт. У пацієнтів із супутніми факторами ризику (наприклад, рак, хіміотерапія, кортикостероїди, недостатня гігієна порожнини рота) до початку лікування бісфосфонатами слід проводити обстеження ротової порожнини з відповідною профілактичною стоматологією. Під час лікування ці пацієнти повинні, по можливості, уникати інвазивних стоматологічних процедур. У пацієнтів, у яких під час терапії бісфосфонатами розвинувся остеонекроз щелепи, стоматологічна операція може погіршити стан. Немає даних щодо зниження ризику остеопорузу щелепи внаслідок відміни бісфосфонатів у пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур.

При застосуванні препарату пацієнтам літнього віку не спостерігалось значної різниці в ефективності лікування і частоті побічних реакцій порівняно з пацієнтами молодшого віку, але слід враховувати, що фактори ризику, включаючи порушення функції нирок, найчастіше спостерігаються саме в цій групі пацієнтів, тому контроль функціонального стану нирок слід проводити з особливою увагою.

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

Дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами не проводилися.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміноглікозиди можуть підсилювати гіпокальціємічну дію бісфосфонатів, що призводить до тривалішого, ніж необхідно, зниження рівня кальцію в сироватці. При сумісному застосуванні золедронової кислоти з петльовими діуретиками підвищується ризик гіпокальціємії. При одночасному застосуванні золедронової кислоти з талідомідом у хворих на мієлому підвищується ризик дисфункції нирок.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Золедроніва кислота – інгібітор кісткової резорбції з групи високоефективних бісфосфонатів з вибірковою дією на кісткову тканину. Селективна дія на кістки зумовлена високою спорідненістю з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібіції остеокластичної активності, поки що не з'ясований. *In vitro* золедроніва кислота пригнічує активність остеокластів, чинить цитостатичну дію на пухлинні клітини, індукуює апоптоз. Це вказує на те, що золедроніва кислота може мати антиметастатичний ефект. *In vivo* золедроніва кислота не виявляє негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібування резорбції кісткової тканини, золедроніва кислота має інші протипухлинні властивості, що забезпечують ефективність препарату при кісткових метастазах. Встановлено, що золедроніва кислота виявляє синергічний цитостатичний ефект з іншими протипухлинними засобами, чинить антиадгезивну та антиінвазивну дію.

При застосуванні препарату у пацієнтів з гіперкальціємією, спричиненою пухлиною, спостерігалось зниження концентрації кальцію в сироватці крові і зменшення його виведення з сечею.

Фармакокінетика. Фармакокінетичні параметри препарату дозозалежні.

Розподіл.

Фармакокінетичний профіль препарату при внутрішньовенному введенні описується трифазовою фармакокінетичною моделлю: швидке двофазне виведення з великого кола кровообігу з періодом напіввиведення для α - і β -фаз відповідно 0,23 і 1,75 години, за яким відбувається γ -фаза тривалої елімінації з кінцевим періодом напіввиведення 167 годин. Золедроніва кислота не має спорідненості з клітинними компонентами крові. Зв'язування з білками плазми крові досить низьке (приблизно 22 %) і не залежить від концентрації препарату в сироватці.

Метаболізм.

Золедронова кислота не інгібує фермент P₄₅₀ і не піддається біотрансформації. Менше 3 % застосованої дози виводиться через кишечник. Таким чином, стан функції печінки суттєво не впливає на фармакокінетику золедронової кислоти.

Виведення.

Золедронова кислота не метаболізується в організмі і виводиться нирками в незміненому вигляді. Протягом перших 24 годин після застосування в сечі виявляється 44 ± 18 % введеної дози, решта препарату, в основному, зв'язується з кістковою тканиною. У подальшому відбувається повільне зворотне вивільнення золедронової кислоти з кісткової тканини в системний кровотік і її виведення нирками. Загальний плазменний кліренс становить $5,6 \pm 2,5$ л/год і не залежить від дози препарату, статі, віку і маси тіла пацієнта. Збільшення часу інфузії з 5 до 15 хв призводить до 30 % зниження концентрації золедронової кислоти наприкінці інфузії, але не впливає на показник AUC (концентрація/час).

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий порошок або маса.

Несумісність.

Не слід розчиняти золедронову кислоту в розчинах, що містять кальцій (наприклад, лактатний розчин Рінгера).

Не змішувати і не застосовувати одночасно з іншими препаратами в одній і тій же самій інфузійній системі.

Термін придатності.

Термін придатності препарату – 2 роки.

Термін придатності розчинника – 5 років.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 4 мг препарату у флаконі. По 1 флакону в комплекті з розчинником (5 мл) у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ципла Лтд.

Місцезнаходження.

Центральний офіс: Мумбаї Централ, Мумбаї - 400 008, Індія.