

Состав

действующее вещество: zoledronic acid;

5 мл концентрата содержат 4 мг кислоты золедроновой безводной, что соответствует 4,264 мг кислоты золедроновой моногидрата;

1 мл концентрата содержит 0,8 мг кислоты золедроновой безводной;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), натрия цитрат, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Концентрат для раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Код АТХ М05В А08.

Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к новому классу бисфосфонатов, специфическим образом действующих на костную ткань. Она является одним из самых мощных среди известных в настоящее время ингибиторов остеокластной костной резорбции.

Селективное действие бисфосфонатов на кости базируется на их высокой родства с минерализованной костной тканью, однако молекулярный механизм, приводящий к ингибции остеокластной активности, в настоящее время не выяснен. Исследования на животных установили, что золедроновая кислота ингибирует костную резорбцию без негативного влияния на формирование, минерализацию и механические свойства костей.

Кроме ингибции остеокластной костной резорбции, золедроновая кислота оказывает прямое противоопухолевое действие на культивируемые клетки миеломы и рака молочной железы человека благодаря ингибции пролиферации клеток и индукции апоптоза. Это указывает на то, что золедроновая кислота может иметь антиметастатические свойства.

In vivo - ингибция остеобластной костной резорбции, которая действует на структуру микрокристаллического матрикса кости, что уменьшает рост опухоли; антиангиогенное действие (действие на сосуды, что приводит к уменьшению кровоснабжения опухоли) и противоболевое действие.

In vitro - ингибция остеобластной пролиферации, цитостатическое действие, проапоптостатическое действие на опухолевые клетки, синергический цитостатический эффект с другими противоопухолевыми лекарствами, антиадгезивное и антиинвазивное действие.

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике при метастазах в кости получены после однократной и повторных 5 - и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты 64 пациентам. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменная концентрация препарата быстро увеличивается, достигая пика в конце инфузии. Далее происходит быстрое уменьшение концентрации на $< 10\%$ от пикового значения после 4 часов и $< 1\%$ от пикового значения после 24 часов с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, которые не превышают $0,1\%$ от пика до второй инфузии на 28-й день. Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодом полужизни $t_{1/2\alpha} = 0,24$ часа и $t_{1/2\beta} = 1,87$ часа и длительная фаза с конечным периодом полувыведения $t_{1/2\gamma} = 146$ часов. Не отмечено кумуляции препарата в плазме при повторных введениях каждые 28 дней. Золедроновая кислота не поддается метаболизму и выводится почками в неизмененном виде. В течение первых 24 часов в моче обнаруживается $39 \pm 16\%$ введенной дозы. Остальная часть препарата в основном связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий клиренс препарата в организме составляет $5,04 \pm 2,5$ л/час и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 минут приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на кривую зависимости концентрации от времени в плазме крови (AUC).

Вариабельность фармакокинетических параметров золедроновой кислоты, как и других бисфосфонатов, у разных пациентов была высокой.

Данные по фармакокинетике золедроновой кислоты у пациентов с гиперкальциемией и печеночной недостаточностью отсутствуют. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует фермент Р450 человека и не поддается биотрансформации; по данным экспериментальных исследований, проведенных на животных, с калом выводится менее 3 % введенной дозы, что дает возможность предполагать, что состояние функции печени существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина, почечный клиренс составляет 5 ± 33 % клиренса креатинина, который достигал в среднем 84 ± 29 мл/мин (диапазон 22-143 мл/мин) у 64 онкологических пациентов, включенных в исследование. Анализ группы пациентов показал, что у пациентов с клиренсом креатинина 20 мл/мин (острая почечная недостаточность) и 50 мл/мин (средняя почечная недостаточность) относительный клиренс золедроновой кислоты – 37% и 72% соответственно. Однако данные по фармакокинетике у больных с острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) ограничены.

Выявлено низкое сродство золедроновой кислоты с клеточными компонентами крови.

Связывание с белками плазмы является низким, несвязанная фракция-от 60% при 2 нг/мл до 77% при 2000 нг/мл золедроновой кислоты.

Особые популяции

Дети

Ограниченные фармакокинетические данные относительно детей с тяжелой формой нарушения остеогенеза дают возможность предположить, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей в возрасте от 3 до 17 лет аналогична таковой у взрослых при применении в эквивалентных дозах (мг/кг). Возраст, масса тела, пол пациента и клиренс креатинина, как оказалось, не влияют на системную экспозицию золедроновой кислоты.

Показания

– Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани (патологические переломы, компрессия позвоночного столба, осложнения после хирургических вмешательств и лучевой терапии или гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью), у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях.

- Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу (золедроновой кислоте), другим бисфосфонатам или любым вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственного средства.

Период беременности или кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Во время клинических исследований одновременно с Зометой® часто назначали другие лекарственные средства: противоопухолевые препараты, диуретики, антибиотики, анальгетики. Каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечалось.

По данным, полученным в ходе исследований *in vitro*, золедроновая кислота существенно не связывается с белками плазмы крови и не ингибирует ферменты системы цитохрома P450. Однако специальные клинические исследования лекарственного взаимодействия не проводились.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов, поскольку они могут проявлять аддитивное влияние, вследствие чего уровень кальция в сыворотке крови может оставаться сниженным дольше, чем нужно. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и петлевых диуретиков, поскольку они могут проявлять аддитивное влияние, вследствие чего возможно развитие гипокальциемии. Следует быть осторожными при назначении Зометы® и других потенциально нефротоксических препаратов. Следует также иметь в виду возможность развития гипوماгнемии в течение лечения.

У пациентов с множественной миеломой при внутривенном введении бисфосфонатов в комбинации с талидомидом клинически значимых взаимодействий не отмечено.

Сообщалось об остеонекрозе челюсти у пациентов, получающих одновременное лечение Зометой® и антиангиогенными (уменьшают кровоснабжение опухоли) лекарственными средствами.

Особенности применения

Общие

Перед введением Зомета следует убедиться в достаточной гидратации всех пациентов, включая пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек.

Следует избегать гипергидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

Стандартные метаболические показатели, связанные с гиперкальциемией, такие как уровни кальция, фосфатов и магния, нужно тщательно проверить после начала терапии Зомета. Если возникает гипокальциемия, гипофосфатемия или гипوماгнемия, может быть необходима кратковременная корректирующая терапия.

Нелеченные пациенты с гиперкальциемией обычно имеют некоторые нарушения функции почек, поэтому необходим тщательный мониторинг показателей функции почек.

Зомета содержит действующее вещество-золедроновую кислоту. Пациентам, получающим терапию Зомета, не следует одновременно принимать другие препараты, содержащие золедроновую кислоту.

Пациентам, получающим терапию Зомета, также не следует одновременно применять любые другие бисфосфонаты.

Нарушение функции почек

При решении вопроса о применении Зомета больным с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек следует оценить состояние больного и сделать вывод о том, преобладает ли потенциальная польза от лечения над возможным риском.

При принятии решения о лечении пациентов с метастазами в кости с целью предотвращения симптомов, связанных с заболеваниями позвоночника, следует учитывать, что эффект от применения препарата начинает проявляться через 2-3 месяца.

Были сообщения о почечных дисфункциях, связанных с применением бисфосфонатов. Факторы, которые увеличивают риск нарушения почечной функции, включают дегидратацию, ранее существующее нарушение функции почек, многократные циклы применения золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксических средств или проведение инфузии в более короткий срок, чем было рекомендовано. Хотя при введении

золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 минут риск уменьшается, ухудшение функции почек возможно.

Повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдается также у некоторых пациентов, которые постоянно принимают препарат в рекомендованных дозах для предотвращения возникновения симптомов, связанных с заболеваниями позвоночника, хотя это происходит довольно редко.

Перед приемом каждой дозы Зомета у пациентов необходимо оценивать уровень креатинина в сыворотке крови. После начала лечения пациентам с метастазами в кости и женщинам с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузальном периоде при лечении ингибиторами ароматазы (AIs) для предотвращения потери массы костной ткани и переломам костей при незначительных или умеренных нарушениях функции почек рекомендуются более низкие дозы Зомета (см. таблицу в разделе «Способ применения и дозы»). Пациентам, у которых наблюдается ухудшение почечной функции во время лечения, прием препарата можно восстанавливать только тогда, когда уровень креатинина вернется к исходному значению в пределах 10 % от исходной величины. При возобновлении терапии препарат применять в той же дозе, как и до временного прекращения.

Из-за возможного влияния бисфосфонатов, в том числе Зомета, на функцию почек и в связи с отсутствием развернутых данных по клинической безопасности у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (креатинин сыворотки > 400 мкмоль/л или $> 4,5$ мг/дл для пациентов с гиперкальциемией, индуцированной опухолью, и креатинин сыворотки > 265 мкмоль/л или > 3 мг/дл, для пациентов с метастазами в кости и женщинам с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузальном периоде при лечении ингибиторами ароматазы (AIs) для предотвращения потери массы костной ткани и переломам костей соответственно) и наличием лишь ограниченных фармакокинетических данных по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) применение Зомета пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Отсутствуют определенные рекомендации для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поскольку доступны лишь ограниченные клинические данные.

Остеонекроз челюсти

Остеонекроз челюсти наблюдался преимущественно у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших схемы лечения, включавшие бисфосфонаты, в том числе и золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов получали также химиотерапию и кортикостероиды. Большинство зафиксированных случаев были связаны со стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба. Многие из пациентов имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит.

Необходимо учитывать нижеуказанные факторы риска для оценки индивидуальных рисков развития остеонекроза челюсти:

- активность бисфосфонатов (большой риск для более активных составляющих), способ введения (большой риск для парентерального введения) и кумулятивная доза;
- рак, химиотерапия, радиотерапия, терапия кортикостероидами, курение;
- дентальные заболевания в анамнезе, недостаточная гигиена полости рта, периодонтические заболевания, инвазивные дентальные процедуры и недопустимый зубной протез.

До начала лечения бисфосфонатами необходимо проводить осмотр полости рта с соответствующей стоматологической профилактикой.

Во время терапии этим пациентам по возможности следует избегать инвазивных стоматологических процедур. Стоматологическая операция может ухудшить состояние пациентов, у которых во время терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти. Отсутствуют данные относительно пациентов, нуждающихся стоматологических процедур, чтобы определить, снижает риск развития остеонекроза челюсти прекращение лечения бисфосфонатами или нет. Режим лечения для пациентов, у которых развивается остеонекроз челюсти, должны разрабатывать в тесном сотрудничестве лечащий врач и врач-стоматолог или хирург-стоматолог, имеющих опыт лечения пациентов с остеонекрозом челюсти. Следует рассмотреть возможность временной отмены золедроновой кислоты до нормализации состояния и максимального уменьшения факторов риска.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Остеонекроз наружного слухового прохода наблюдался при приеме бисфосфонатов, в основном во время длительной терапии. Возможные факторы риска остеонекрозу наружного слухового прохода включают применение стероидов и химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекции или травмы. Возможность остеонекрозу наружного слухового прохода следует

рассмотреть у пациентов, получающих бисфосфонаты и жалуются на симптомы со стороны органов слуха, в том числе на хронические инфекции уха.

Костно-мышечная боль

Существуют данные о сильной, иногда инвалидизирующей боли в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, применяющих бисфосфонаты. Эта категория препаратов включает и золедроновую кислоту. Однако такие сообщения были единичными. Время до начала появления симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. У большинства пациентов после прекращения лечения уменьшалась выраженность симптомов. У данной категории пациентов отмечали рецидив симптомов, если лечение восстанавливали тем же лекарственным средством или другим бисфосфонатом.

Атипичный перелом бедренной кости

Атипичные подвертлюговые и диафизарные переломы бедренной кости были зарегистрированы во время терапии бисфосфонатами, в первую очередь, у пациентов, получающих длительное лечение остеопороза. Эти поперечные или короткие косые переломы возможны в любом месте вдоль бедра от чуть ниже малого вертлуга до чуть выше надмыщелков. Эти переломы возникают после минимальной травмы или без нее, и некоторые пациенты испытывают боль в бедре или в паху, часто ассоциируется с рентгенологическими признаками стресс-перелома, за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедра. Переломы часто двусторонние, поэтому вторую бедренную кость необходимо обследовать у пациентов, получающих бисфосфонатную терапию и перенесших перелом бедренной кости. Также сообщалось о длительном заживлении таких переломов. На основании индивидуальной оценки риска и пользы следует решить вопрос о прекращении бисфосфонатной терапии пациентов с подозрением на атипичные переломы бедра.

Во время лечения бисфосфонатами пациентам необходимо сообщать врачу о любой боли в тазу, бедре или паху, а каждого пациента с такими симптомами следует обследовать на наличие неполного перелома бедренной кости.

Гипокальциемия

Сообщали о гипокальциемии у пациентов, применявших золедроновую кислоту. Сообщали о случаях сердечных аритмий и неврологические реакции (включая эпилептические припадки, оцепенение и тетании), вторичные к тяжелой гипокальциемии. Сообщали о случаях тяжелых гипокальциемий, требующих госпитализации. В некоторых случаях гипокальциемия может угрожать жизни.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Побочные реакции на препарат, такие как головокружение и сонливость, могут влиять на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами, поэтому необходима осторожность во время управления автотранспортом или работы со сложными механизмами в период применения золедроновой кислоты.

Применение в период беременности или кормления грудью

Препарат противопоказан в период беременности и кормления грудью.

Период беременности

Нет достаточных данных о применении золедроновой кислоты беременным женщинам. Исследования репродуктивной функции у животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Кормление грудью

Неизвестно, попадает ли золедроновая кислота в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Зомету могут вводить только врачи, имеющие опыт внутривенного введения бисфосфонатов.

Перед введением 4 мг концентрата Зометы разводить в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Готовый раствор Зометы для инфузий вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут.

Концентрат Зометы можно смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной внутривенной инфузии с использованием отдельной инфузионной системы.

Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани, у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях

Взрослые, в том числе пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза Зомета составляет 4 мг в виде инфузии каждые 3-4 недели.

Пациентам также необходимо ежедневное назначение препаратов кальция перорально в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D в сутки.

При принятии решения о лечении пациентов с метастатическим поражением костей с целью предотвращения симптомов, связанным с поражением костной ткани, следует учитывать, что начало эффекта от лечения наступает через 2-3 месяца.

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью

Взрослые и пациенты пожилого возраста

При применении препарата в связи с гиперкальциемией (содержание кальция в сыворотке крови с коррективкой на альбумин ≥ 12 мг/дл, или 3 ммоль/л) рекомендовано однократное введение 4 мг золедроновой кислоты.

Нарушение функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек возможно после тщательной оценки риска применения препарата и ожидаемой пользы.

Клинический опыт применения препарата пациентам с уровнем креатинина в сыворотке крови > 400 мкмоль/л или $> 4,5$ мг/дл отсутствует. Пациентам с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, с уровнем креатинина в сыворотке крови < 400 мкмоль/л или $< 4,5$ мг/дл коррекция дозы не нужна.

Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани, у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях

В начале лечения препаратом пациентов с множественной миеломой или метастатическим поражением костей вследствие солидной опухоли следует определить уровень креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина. Клиренс креатинина рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта. Зомета не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек до начала терапии (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Клинических исследований по применению Зометы пациентам с уровнем креатинина в сыворотке крови ≥ 265 мкмоль/л, или ≥ 3 мг/дл не проводили.

Пациентам с метастатическим поражением костей при нарушении функции почек легкой или умеренной степени тяжести до начала терапии (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуются следующие дозы препарата:

Начальный уровень клиренса креатинина (мл / мин)	Рекомендуемая доза Зометы (мг)*
>60	4 мг*
50-60	3,5 мг*
40-49	3,3 мг*
30-39	3 мг*

*Дозы рассчитаны с припущенным значением AUC=0,66 мг/ч/л (клиренс креатинина 75 мл/мин). Для пациентов с нарушением функции почек предполагается уменьшение дозы до такого уровня, при котором достигается такая же AUC, как и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл / мин.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы Зометы, в случае нарушения функции почек лечение следует отменить. Есть данные, что в ходе клинических исследований нарушение функции почек определялось по признакам:

- для пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови (< 1,4 мг/дл или < 124 мкмоль/л) - повышение на 0,5 мг/дл, или на 44 мкмоль/л;
- для пациентов с измененным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови (> 1,4 мг/дл или > 124 мкмоль/л) - повышение на 1 мг/дл, или 88 мкмоль/л.

Сообщалось, что во время исследований терапию золедроновой кислотой восстанавливали после возвращения уровня креатинина до начального уровня в пределах 10% от начальной величины. Терапию Зометы следует восстанавливать в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Педиатрические популяции

Безопасность и эффективность применения золедроновой кислоты детям в возрасте от 1 года до 17 лет не выяснены. Нет рекомендаций относительно способа применения детям.

Инструкции по приготовлению доз Зомета

Дозы концентрата для раствора для инфузий в миллилитрах, которые соответствуют дозам Зометы в миллиграммах:

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

Необходимое количество жидкого концентрата следует развести в 100 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % глюкозы для внутривенной инфузии.

Содержимое 1 флакона препарата (4 мг золедроновой кислоты) растворять в 100 мл раствора натрия хлорида 9 мг / мл или раствора глюкозы 50 мг / мл.

Приготовленный раствор желательно использовать сразу после приготовления. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C не более 24 часов.

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести рекомендованы сниженные дозы золедроновой кислоты.

Перед введением Зометы и после этого нужно обеспечить достаточную гидратацию пациента.

Дети

Безопасность и эффективность применения золедроновой кислоты детям не установлены.

Передозировка

Клинический опыт терапии острой передозировки Зометой® ограничен. Сообщалось о ошибочном применении золедроновой кислоты в дозе до 48 мг. Пациенты, которым применили дозу препарата, превышающую рекомендованную, должны находиться под постоянным медицинским наблюдением, поскольку возможно нарушение функции почек (в т. ч. почечная недостаточность), изменение электролитного состава сыворотки (в т. ч. концентраций кальция, фосфатов и магния). При возникновении гипокальциемии показано проведение инфузии кальция глюконата по клиническим показателям. Лечение симптоматическое.

Побочные реакции

В течение трех дней после применения препарата Зомета® обычно сообщалось об острофазных реакциях, симптомы которых включали боль в костях, лихорадку, слабость, артралгии, миалгии, озноб и артриты с отеками суставов. Эти симптомы обычно исчезают в течение нескольких дней.

В случае применения Зометы® выявлены следующие важные побочные реакции: нарушение почечной функции, некроз челюсти, острофазные реакции, гипокальциемия, нарушение зрения, фибрилляция предсердий, анафилаксия, интерстициальная болезнь легких.

Информация о частоте нежелательных реакций при применении Зометы® в дозе 4 мг основывается главным образом на данных, полученных при проведении длительной терапии. Нежелательные реакции, связанные с применением Зометы®, подобные тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов, и могут развиваться примерно у одной трети всех пациентов.

Информация о нижеуказанных побочных реакциях была собрана во время клинических исследований преимущественно после длительного лечения золедроновой кислотой.

Побочные реакции классифицированы по частоте их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (нельзя оценить по имеющимся данным).

Со стороны системы крови и лимфатической системы:

часто – анемия;

иногда – тромбоцитопения, лейкопения;

редко – панцитопения.

Со стороны нервной системы:

часто – головная боль;

иногда – парестезии, головокружение, вкусовые расстройства, гипостезия, гиперстезия, тремор, сонливость; очень редко – эпилептические припадки, оцепенение и тетания (вторичные к гипокальциемии).

Со стороны психики:

иногда – беспокойство, расстройства сна;

редко – спутанность сознания.

Со стороны органов зрения:

часто – конъюнктивиты;

иногда – помутнение зрения, склерит и воспаление глазницы;

редко – увеит;

очень редко – эписклерит.

Со стороны ЖКТ:

часто – тошнота, рвота, анорексия;

иногда – диарея, запор, абдоминальная боль, диспепсия, стоматиты, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы:

иногда – диспноэ, кашель, бронхokonстрикция;

редко – интерстициальная болезнь легких.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

иногда – зуд, высыпания (включая эритематозные и макулярные высыпания), повышенная потливость.

Со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани:

часто – боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль;

иногда – мышечные судороги, остеонекроз челюсти;

очень редко – остеонекроз наружного слухового прохода (неблагоприятные реакции, типичные для бисфосфонатов).

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

иногда – артериальная гипертензия, Артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий, артериальная гипотензия, что вызывает синкопе и циркуляторный коллапс;

редко – брадикардия, очень редко – сердечная аритмия (вторичная к гипокальциемии).

Со стороны почек и мочеполовой системы:

часто – почечные нарушения;

иногда – острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия;

редко – приобретенный синдром Фанкони.

Со стороны иммунной системы:

иногда – реакции гиперчувствительности;

редко – ангионевротический отек.

Общие нарушения и реакции в месте применения препарата:

часто – лихорадка, гриппоподобное состояние (включая усталость, озноб, недомогание и приливы); иногда – реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, припухлость, затверждение), астения, периферический отек, боль в груди, увеличение массы тела, анафилактические реакции/шок, крапивница;

редко – артриты и отеки суставов Как симптомы острофазной реакции.

Отклонение лабораторных показателей:

очень часто – гипофосфатемия;

часто – повышение уровня креатинина и мочевины в крови, гипокальциемия;

иногда – гипомагниемия, гипокалиемия;

редко – гиперкалиемия, гипернатриемия.

Нарушение функции почек

При применении Зометы® сообщалось об ухудшении функции почек. На основании анализа данных по безопасности полученных в ходе регистрационных исследований Зометы® по предупреждению нежелательных явлений, связанных с поражением костной ткани, у пациентов с распространенными злокачественными заболеваниями частота нарушений функции почек, которые считались связанными с Зометой®, была такой: множественная миелома – 3,2 %, рак простаты – 3,1 %, рак молочной железы – 4,3 %, рак легких и другие солидные опухоли – 3,2 %. Факторы, которые могут повышать риск нарушения функции почек, включают дегидратацию, предварительное нарушение функции

почек, многократные курсы лечения Зометой® или другими бисфосфонатами, а также одновременное применение других нефротоксических средств или сокращение рекомендуемого времени инфузии. Сообщалось о случаях ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновения необходимости проведения гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг.

Остеонекроз челюсти

О случаях остеонекроза (в основном челюсти) преимущественно сообщалось у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших Зомету®. Многие из этих пациентов имел проявления местной инфекции, включая остеомиелит. Большинство случаев были связаны со стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба. Остеонекроз челюсти имеет много установленных факторов риска, в частности диагностированный рак, сопутствующая терапия (например химиотерапия, лучевая терапия, кортикостероиды) и сопутствующие заболевания (например анемия, коагулопатии, инфекции, заболевания ротовой полости). Хотя причинно-следственной связи не доказано, этим пациентам рекомендовано избегать инвазивных стоматологических процедур.

Фибрилляция предсердий

В ходе рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования, в котором оценивали эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты пациенткам с постменопаузальным остеопорозом общая частота развития фибрилляции предсердий составляла 2,5 % в группе пациенток, которые получали золедроновую кислоту в дозе 5 мг, и 1,9 % в группе плацебо. Причина повышения частоты развития фибрилляции предсердий неизвестна.

Острофазные реакции

Эти нежелательные реакции включают лихорадку, миалгию, головную боль, боль в конечностях, тошноту, рвоту, диарею и артралгия, а также артрит, ассоциированный с опуханием суставов, которые могут проявиться в течение первых 3 дней после инфузии Зомети®. Указанные реакции называют «гриппоподобным» синдромом или синдромом «после получения препарата».

Атипичные переломы бедренной кости

В течение пострегистрационного применения редко сообщалось о таких реакциях, как острые подвертлюговые и диафизарные переломы бедренной кости (нежелательная реакция на бисфосфонаты).

Побочные реакции, обусловленные гипокальциемией

Гипокальциемия является важным идентифицированным риском при применении Зометы® по зарегистрированным показаниям. Данные клинических и постмаркетинговых исследований свидетельствуют о связи между терапией Зометой®, сообщениями о гипокальциемии и развитием вторичных сердечных аритмий. Кроме того, есть данные о связи между гипокальциемией и сообщениями о вторичные неврологические реакции, включая эпилептические припадки, оцепенение и тетании.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °C в недоступном для детей месте.

После разведения в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы препарат стабилен в течение 24 часов при температуре хранения 2 – 8 °C.

После асептического разведения необходимо использовать готовый препарат немедленно.

Несовместимость.

Концентрат препарата Зомета® подлежит разведению в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы. Концентрат Зомети® нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии с использованием отдельной системы для инфузий.

Исследования со стеклянными бутылочками, а также несколькими типами инфузионных пакетов и инфузионных систем, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно заполненных 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы), показали отсутствие несовместимости с вышеупомянутыми упаковочными материалами.

Упаковка

Концентрат для раствора для инфузий по 5 мл в бесцветном пластиковом флаконе с серой резиновой пробкой и алюминиевой крышкой с флип-офф компонентом. 1 флакон упаковывают в картонную коробку.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).