

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

28.03.2016 № 268

Реєстраційне посвідчення

№ 11415050/01/01

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МОНТЕРОН
(MONTERON)**Склад:***діюча речовина:* zoledronic acid;

5 мл концентрату містять 4 мг кислоти золедронової безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золедронової моногідрату;

1 мл концентрату містить 0,8 мг кислоти золедронової безводної;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат, вода для ін'єкцій.**Лікарська форма.**

Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості:

Прозорий безбарвний розчин без сторонніх включень.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ М05В А08.**Фармакологічні властивості.***Фармакодинаміка.*

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

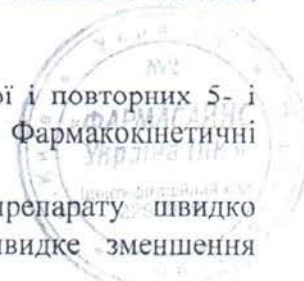
Селективна дія бісфосфонатів на кістки базується на їхній високій спорідненості з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібіції остеокластичної активності, на сьогодні не з'ясований. Дослідження на тваринах встановили, що золедренова кислота інгібує кісткову 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.

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 золедронової кислоти 64 пацієнтам. Фармакокінетичні параметри не залежать від дози препарату.

Після початку інфузії золедронової 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 з послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не перевищують 0,1 % від піку, до другої інфузії на 28-й день. Золедроновна 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 у плазмі при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедроновна 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 золедроновної 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 золедроновної кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу у плазмі крові (AUC).

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

Дані з фармакокінетики золедроновної кислоти у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедроновна 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 золедроновної кислоти.

Нирковий кліренс золедроновної 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 золедроновної кислоти – 37 % та 72 % відповідно. Однак дані з фармакокінетики у хворих із гострою нирковою недостатністю (<30 мл/хв) обмежені.

Виявлена низька спорідненість золедроновної кислоти з клітинними компонентами крові. Зв'язування з білками плазми крові низьке (близько 56 %) і не залежить від концентрації золедроновної кислоти.

Особливі популяції

Діти

Обмежені фармакокінетичні дані щодо дітей з тяжкою формою порушення остеогенезу дають можливість припустити, що фармакокінетика золедроновної 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 золедроновної 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, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.
- Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини (золедроновної кислоти), інших бісфосфонатів або будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу.

Вагітність або період годування груддю.



Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічних досліджень одночасно із золедроновною 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*, золедроновна кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому P450. Проте спеціальні клінічні дослідження щодо вивчення лікарської взаємодії не проводилися.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і аміноглікозидів, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, унаслідок чого рівень кальцію в сироватці крові може залишатися зниженим довше, ніж потрібно. Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і петльових діуретиків, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, внаслідок чого може виникнути гіпокальціємія. Слід бути обережними при призначенні золедроновної 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 золедроновною кислотою та антиангіогенними (зменшують кровопостачання пухлини) лікарськими засобами.

Особливості застосування.

Загальні

Перед введенням Монтерону слід переконатися в достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів з легким і помірним порушенням функції нирок.

Слід уникати гіпергідратації у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності.

Стандартні метаболічні показники, пов'язані з гіперкальціємією, такі як рівні кальцію, фосфатів і магнію, потрібно ретельно перевірити після початку терапії Монтероном. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

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

Монтерон містить ту ж діючу речовину, що й Акласта® (золедронову кислоту). Пацієнти, які одержують терапію Монтероном, не повинні одночасно приймати інші препарати, що містять золедронову кислоту.

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

Порушення функції нирок

При вирішенні питання про застосування золедроновної кислоти хворим з гіперкальціємією, обумовленою 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 з метастазами в кістки з метою запобігання симптомам, пов'язаним з 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 золедроновної кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії в короткий термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні золедроновної кислоти в дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці спостерігається також у деяких пацієнтів, які постійно приймають препарат у рекомендованих дозах для запобігання виникненню симптомів, пов'язаних із захворюваннями хребта, хоча це відбувається досить рідко.

Перед прийомом кожної дози Монтерону 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 в 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 Монтерону (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 в межах 10 % початкової величини.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі Монтерону, на функцію нирок, у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних з клінічної безпеки щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю креатинін сироватки > 400 мкмоль/л, або $> 4,5$ мг/дл, для пацієнтів з гіперкальціємією, що індукована пухлиною, та креатинін сироватки > 265 мкмоль/л, або > 3 мг/дл, для пацієнтів з метастазами в кістки та у жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток відповідно) і лише обмеженими фармакокінетичними даними щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), застосування Монтерону пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Порушення функції печінки

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

Остеонекроз щелепи

Повідомлялося про остеонекроз щелепи переважно в онкологічних пацієнтів, які одержують схеми лікування, що включають бісфосфонати, у тому числі й Монтерон. Багато з цих пацієнтів отримували також хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані із стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Багато хто з пацієнтів мав ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомієліт.

Необхідно враховувати наступні фактори ризику для оцінки індивідуальних ризиків розвитку остеонекрозу щелепи:

- Активність бісфосфонатів (більший ризик для більш активних складових), спосіб введення (більший ризик для парентерального введення) та кумулятивну дозу.
- Рак, хіміотерапія, радіотерапія, терапія кортикостероїдами, паління.
- Дентальні захворювання в анамнезі, недостатня гігієна порожнини рота, періодонтитні захворювання, інвазивні дентальні процедури та не припасований зубний протез.

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

Під час терапії цим пацієнтам по можливості слід уникати інвазивних стоматологічних процедур. Стоматологічна операція може погіршити стан пацієнтів, у яких під час терапії бісфосфонатами розвинувся остеонекроз щелепи. Відсутні данні відносно пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, щоб припустити, 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/ризиків.

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

Атиповий перелом стегнової кістки

Атипові підвертлюгові і діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, в першу чергу, у пацієнтів, які отримують тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі в будь-якому місці вздовж стегна від трохи нижче малого вертлюга до трохи вище надмищелків. Ці переломи виникають після мінімальної травми чи без неї, і деякі пацієнти відчувають біль у стегні або паху, що часто асоціюється із рентгенологічними ознаками стрес-перелому, за кілька тижнів або місяців до виникнення повного

перелому стегна. Переломи часто двосторонні, тому другу стегнову кістку потрібно обстежити у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і які перенесли перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про погане загоєння таких переломів. На підставі індивідуальної оцінки ризику і користі слід вирішити питання про припинення бісфосфонатної терапії для пацієнтів з підозрою на атипові переломи стегна.

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

Гіпокальціємія

Повідомлялось про гіпокальціємію у пацієнтів, що застосовували золедронову кислоту. Повідомлялось про випадки серцевих аритмій та неврологічні реакції (включаючи епілептичні напади, заціпеніння та тетанію), вторинні до тяжкої гіпокальціємії. Повідомлялось про випадки тяжких гіпокальціємій, що потребують госпіталізації. У деяких випадках гіпокальціємія може загрожувати життю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний в період вагітності і годування груддю.

Період вагітності

Нема достатніх даних про застосування золедронової кислоти у вагітних жінок. Дослідження репродукції у тварин показали репродуктивну токсичність. Потенціальний ризик для людини невідомий.

Годування груддю

Невідомо чи потрапляє золедроніва кислота у грудне молоко.

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

Побічні реакції препарату, такі як запаморочення та сонливість, можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або роботі з іншими механізмами, тому необхідна обережність під час керування автотранспортом або праці зі складними механізмами в період застосування Монтерону.

Спосіб застосування та дози.

Монтерон вводять тільки лікарі, які мають досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

Перед введенням 4 мг концентрату Монтерон розводять у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Після розведення препарат стабільний протягом 24 годин при температурі зберігання 2-8 °С. Готовий розчин Монтерон для інфузій вводять у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хв.

Концентрат Монтерону не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій або інші двовалентні катіони, такими як лактатний розчин Рінгера, і необхідно вводити у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії з використанням окремої інфузійної системи.

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

Дорослі і пацієнти літнього віку

Рекомендована доза Монтерону становить 4 мг у вигляді інфузії кожні 3-4 тижні.

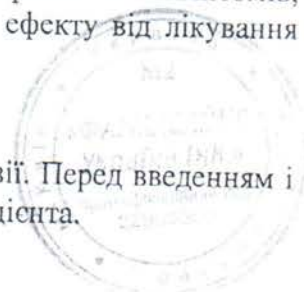
Пацієнтам також необхідне щоденне призначення препаратів кальцію перорально у дозі 500 мг і 400 МО вітаміну D на добу.

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

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною

Дорослі і пацієнти літнього віку

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



Порушення функції нирок

Гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок, можливе після ретельної оцінки ризику застосування препарату 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, обумовленою злоякісною пухлиною, з рівнем креатиніну в сироватці крові < 400 мкмоль/л, або $< 4,5$ мг/дл, корекція дози не потрібна.

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

На початку лікування препаратом пацієнтів з множинною мієломою або метастатичним ураженням кісток внаслідок солідної пухлини слід визначити рівень креатиніну в сироватці крові і кліренс креатиніну. Кліренс креатиніну розраховується за формулою Кокрофта-Голта рівня креатиніну в сироватці крові. Монтерон не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок до початку терапії (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Клінічні дослідження щодо застосування Монтерона пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові ≥ 265 мкмоль/л, або ≥ 3 мг/дл, не проводилися.

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

ПОЧАТКОВИЙ РІВЕНЬ КЛІРЕНСУ КРЕАТИНІНУ (МЛ/ХВ)	РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА МОНТЕРОНА (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 з 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 Монтерона. У разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. У ході клінічних досліджень порушення функції нирок було визначене таким чином:

- для пацієнтів з нормальним початковим рівнем креатиніну в сироватці крові ($< 1,4$ мг/дл, або < 124 мкмоль/л) підвищення на $0,5$ мг/дл, або 44 мкмоль/л;
- для пацієнтів зі зміненим початковим рівнем креатиніну в сироватці крові ($> 1,4$ мг/дл, або > 124 мкмоль/л) підвищення на 1 мг/дл, або 88 мкмоль/л.

Під час клінічних досліджень терапію золедроновіою кислотою відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня в межах 10% початкової величини. Терапію Монтероном слід відновлювати у тій же дозі, що й до переривання лікування.

Педіатричні популяції

Безпека та ефективність золедроновіою кислоти у дітей віком з 1 року до 17 років не з'ясована. Немає рекомендацій щодо способу застосування у дітей.

Інструкції щодо приготування доз Монтерону

Для внутрішньовенного введення.

4 мг концентрату Монтерон слід розвести у 100 мл стерильного $0,9\%$ розчину натрію хлориду або 5% глюкози для внутрішньовенної інфузії.

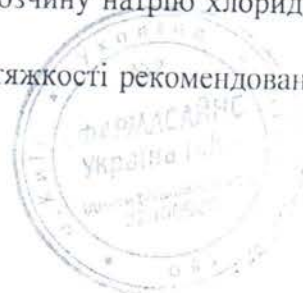
Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості рекомендовані знижені дози препарату Монтерон.

Інструкція щодо приготування знижених доз Монтерону:

Набрати відповідний об'єм концентрату, як вказано нижче:

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

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



Діти.

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлена.

Передозування.

Клінічний досвід терапії гострого передозування золедронової кислоти обмежений. Повідомлялося про помилкове застосування золедронової кислоти у дозі до 48 мг. Пацієнти, яким застосували дозу препарату, що перевищує рекомендовану, повинні знаходитися під постійним медичним наглядом, оскільки можливе порушення функції нирок (в т.ч. ниркова недостатність), зміна електролітного складу сироватки (в т.ч. концентрацій кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії показано проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом трьох днів після застосування препарату золедронової кислоти зазвичай повідомлялося про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгії, міалгії, озноб і артрити з набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.

У разі застосування золедронової кислоти виявлено такі важливі побічні реакції: порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія.

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

Інформація про нижчезказані побічні реакції була зібрана під час 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 ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити виходячи з наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто – анемія; іноді – тромбоцитопенія, лейкопенія; рідко – панцитопенія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; іноді – парестезії, запаморочення, смакові розлади, гіпостезія, гіперстезія, тремор, сонливість; дуже рідко – епілептичні напади, заціпеніння та тетанія (вторинний до гіпокальціємії).

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

З боку органів зору: часто – кон'юнктивіти; іноді – помутніння зору, склерит та запалення очниці; 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, рідко – інтерстиціальна хвороба легенів.

З боку шкіри та підшкірних тканин: іноді – свербіж, висипання (включаючи еритематозні та макулярні висипання), підвищена пітливість.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини: часто – біль у кістках, міалгія, артралгія, генералізований біль; іноді – м'язові судоми, остеонекроз щелепи.

З боку серцево-судинної системи: іноді – артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь; артеріальна гіпотензія, що спричинює синкопе та циркуляторний колапс; рідко – брадикардія, дуже рідко – серцева аритмія (вторинна до гіпокальціємії).

З боку нирок та сечостатевої системи: часто – ниркові порушення; іноді – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія.

З боку імунної системи: іноді – реакції гіперчутливості; рідко – ангіоневротичний набряк.

Загальні порушення і реакції у місці застосування препарату: часто – гарячка, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи); іноді – реакції у місці ін'єкції (включаючи біль, подразнення, припухлість, затвердіння), астенія, периферичний набряк, біль у

грудях, збільшення маси тіла, анафілактичні реакції/шок, кропив'янка, рідко – артрити та набряки суглобів як симптоми гострофазової реакції.

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

Порушення функції нирок

При застосуванні золедронової кислоти повідомлялося про погіршення функції нирок. На підставі аналізу даних з безпеки отриманих у ході реєстраційних досліджень золедронової кислоти щодо попередження небажаних явищ, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів з 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.

Остеонекроз щелепи

Про випадки остеонекрозу (в основному щелепи) повідомлялося переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували золедронову кислоту. Багато хто з цих пацієнтів мав прояви місцевої інфекції, включаючи остеомієліт. Більшість випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Остеонекроз щелепи має багато встановлених факторів ризику, зокрема діагностований рак, супутня терапія (наприклад хіміотерапія, променева терапія, кортикостероїди) та супутні захворювання (наприклад анемія, коагулопатії, інфекції, захворювання ротової порожнини).

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

Фібриляція передсердь

У ході рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження, в якому оцінювалася ефективність і безпека золедронової кислоти у пацієнок з постменопаузальним остеопорозом, загальна частота розвитку фібриляції передсердь становила 2,5 % у групі пацієнок, 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 протягом перших 3 днів після інфузії золедронової кислоти.

Атипові переломи стегнової кістки

Протягом періоду постреєстраційного застосування рідко повідомлялося про такі реакції, як гострі підвертлюгові та діафізальні переломи стегнової кістки (небажана реакція на бісфосфонати).

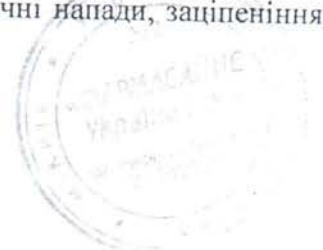
Побічні реакції, зумовлені гіпокальціємією

Гіпокальціємія є важливим ідентифікованим ризиком при застосуванні золедронової кислоти за зареєстрованими показаннями. Дані клінічних та постмаркетингових досліджень свідчать про зв'язок між терапією золедроновною кислотою, повідомленнями про гіпокальціємію та розвитком вторинних серцевих аритмій. Крім того, є дані про зв'язок між гіпокальціємією та повідомленнями про вторинні неврологічні реакції, включаючи епілептичні напади, заціпеніння та тетанію.

Термін придатності. 3 роки

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.



Несумісність.

Концентрат препарату Монтерон підлягає розведенню у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат Монтерону 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 інфузії з використанням окремої системи для інфузій. Дослідження зі скляними флаконами, а також кількома типами інфузійних пакетів та інфузійних систем, виготовлених із полівінілхлориду, поліетилену та поліпропілену (попередньо заповнених 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози), показали відсутність несумісності з вищезазначеними пакувальними матеріалами.

Упаковка.

По 5 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк./Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada

Дата останнього перегляду.

