

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

## Золера

**Регистрационный номер:** ЛП-005379 от 28.02.2019

**Торговое наименование:** Золера

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** золедроновая кислота

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

**Состав на 1 флакон:**

*действующее вещество:* золедроновой кислоты моногидрат - 4,264 мг в пересчете на золедроновую кислоту - 4,000 мг;

*вспомогательные вещества:* маннитол - 220,000 мг, лимонной кислоты моногидрат - 33,600 мг, натрия гидроксид - 20,000 мг.

### Описание

Пористая масса или порошок от белого до почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** костной резорбции ингибитор - бисфосфонат.

**Код АТХ:** M05BA08

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к высоко эффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на костную ткань, подавляя резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при метастазах в костях.

*In vivo:* ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; проявляет антиангиогенную активность. Подавление костной резорбции клинически сопровождается, в том числе, выраженным снижением болевых ощущений.

*In vitro:* ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность, синергичный цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами; антиадгезивную и антиинвазивную активность. Золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие в отношении клеток миеломы человека и рака молочной железы, а также уменьшает проникновение клеток рака молочной железы человека через экстрацеллюлярный матрикс, что свидетельствует о наличии у нее антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и у животных и оказывает антиангиогенное действие.

У пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костной ткани золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшает опухолевую гиперкальцемию. Препарат способен сдерживать прогрессирование болевого синдрома. Лечебный эффект менее выражен у пациентов с остеобластическими очагами, чем с остеолитическими.

У пациентов с множественной миеломой и раком молочной железы при наличии как минимум одного костного очага эффективность золедроновой кислоты в дозе 4 мг сравнима с памидроновой кислотой в дозе 90 мг.

У пациентов с опухолевой гиперкальциемией действие препарата характеризуется снижением содержания кальция в сыворотке крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации концентрации кальция составляет около 4 дней. К 10 дню содержание кальция нормализуется у 87-88 % пациентов. Среднее время до рецидива (скорректированное по альбумину

содержание кальция сыворотки крови не менее 2,9 ммоль/л) составляет 30-40 дней. Значимых различий между эффективностью золедроновой кислоты в дозах 4 и 8 мг при лечении гиперкальциемии не наблюдается.

Исследования не выявляют значимых различий в отношении частоты и тяжести нежелательных явлений, наблюдавшихся у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозах 4 мг, 8 мг, памидроновую кислоту в дозе 90 мг или плацебо как при лечении метастазов в кости, так и гиперкальциемии.

#### **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 у 64 пациентов. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

После начала инфузии концентрация золедроновой кислоты в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая пика в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10 % после 4 часов и на менее, чем 1 % пика после 24 часов с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1 % от максимальной до повторной инфузии на 28 день.

#### **Распределение**

Показано низкое сродство золедроновой кислоты к клеточным компонентам крови, среднее отношение концентрации в цельной крови к концентрации в плазме крови составляет 0,59 в диапазоне концентраций от 30 до 5000 нг/мл. Связывание с белками плазмы крови низкое, доля несвязанной фракции составляет 60-77 % и незначительно зависит от концентрации препарата (от 2 до 2000 нг/мл).

#### **Биотрансформация/метаболизм**

Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 человека и не подвергается биотрансформации, что позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты.

#### **Выведение**

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодами полувыведения 0,24 и 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается  $39 \pm 16$  % введенной дозы. Остальное количество 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 плазменный клиренс составляет  $5,04 \pm 2,5$  л/ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30 % в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC).

Фармакокинетические исследования у пациентов с гиперкальциемией или нарушением функции печени не проводились. Через кишечник выводится менее 3 % дозы препарата.

#### **Фармакокинетика в особых случаях**

##### **Нарушение функции печени**

Нет данных, описывающих фармакокинетику золедроновой кислоты у пациентов с нарушением функции печени. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 человека и не подвергается биотрансформации. В исследованиях у животных менее 3 % введенной дозы обнаруживалось в фекалиях. Вышесказанное позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты.

##### **Нарушение функции почек**

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина (КК) и составляет  $75 \pm 33$  % от КК, показатель составил в среднем  $84 \pm 29$  мл/мин (диапазон 22- 143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в исследование. Анализ популяции показал, что у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (КК 50 мл/мин) рассчитанный клиренс золедроновой кислоты составляет 72 % от значения клиренса золедроновой кислоты у пациентов с клиренсом

креатинина  $\geq 84$  мл/мин.

Данные фармакокинетики препарата у пациентов с нарушением с нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) ограничены.

*Пол, возраст и расовая принадлежность*

По данным трех фармакокинетических исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями с метастазами в кости не выявлено влияния массы тела, возраста (от 38 до 84 лет), пола и расовой принадлежности на клиренс золедроновой кислоты.

### **Показания к применению**

- Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественная миелома. В том числе для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости.

- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями (содержание альбумин-корректированного кальция в сыворотке крови  $>12$  мг/дл или  $[3$  ммоль/л]).

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.

- Нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

- Беременность и период грудного вскармливания.

- Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность не установлены).

### **С осторожностью**

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина более 30 мл/мин); с препаратами, способными вызывать гипокальциемию (например, аминогликозидами, кальцитонином, «петлевыми диуретиками», вызывающими дегидратацию) в связи с риском развития синергического эффекта, приводящего к гипокальциемии тяжелой степени; с препаратами, обладающими нефротоксичным действием; с препаратами ингибиторами ангиогенеза в связи с увеличением риска развития остеонекроза челюсти; у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени в связи с ограниченностью данных по применению препарата у пациентов данной группы; у пациентов с онкологическими заболеваниями и сопутствующей лучевой и химиотерапией в анамнезе; у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.**

Противопоказано применение в период беременности и грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Внутривенно капельно в течение как минимум 15 минут.

*При костных метастазах и остеолитических очагах при множественной миеломе* рекомендуемая доза составляет 4 мг, каждые 3-4 нед. Дополнительно рекомендуется назначать внутрь кальций в дозе 500 мг в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки.

*При гиперкальциемии* (концентрация кальция с коррекцией по уровню альбумина  $\geq 12$  мг/дл или 3 ммоль/л), обусловленной злокачественными опухолями, рекомендуемая доза составляет 4 мг, однократно. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента.

### **Меры предосторожности при применении у пациентов с нарушением функции почек**

*Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.*

Решение о лечении препаратом Золера пациентов с выраженными нарушениями функции почек следует принимать только после тщательной оценки соотношения риск/польза. При концентрации креатинина в сыворотке крови  $< 400$  мкмоль/л или  $< 4,5$  мг/дл, коррекция режима дозирования не требуется.

*Костные метастазы распространенных злокачественных опухолей и миеломная болезнь.* Доза препарата Золера зависит от исходного уровня клиренса креатинина (КК), рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault. При тяжелых нарушениях функции почек (КК  $< 30$  мл/мин) применять золедроновую кислоту не рекомендуется.

Рекомендуемые дозы при легких или умеренных нарушениях функции почек (значение клиренса креатинина 30-60 мл/мин) приведены ниже.

Исходное значение клиренса креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза препарата Золера
>60	4,0 мг
50-60	3,5 мг
40-49	3,3 мг
30-39	3,0 мг

Определение концентрации сывороточного креатинина следует определять перед введением каждой дозы препарата. При выявлении нарушений функции почек очередное введение препарата Золера следует отложить.

Нарушение функции почек определяется по следующим параметрам:

- для пациентов с нормальными исходными значениями креатинина ( $< 1,4$  мг/дл) - повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на  $0,5$  мг/дл;
- для пациентов с отклонениями исходного уровня креатинина ( $> 1,4$  мг/дл) - повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на  $1$  мг/дл.

Терапию препаратом Золера возобновляют только после того, как уровень креатинина достигнет значений, превышающих исходную величину не более чем на  $10\%$ , в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

#### *Приготовление раствора для инфузий*

Раствор готовят в асептических условиях. Препарат растворяют в  $5$  мл воды для инъекций, осторожно встряхивают до полного растворения. Полученный раствор с необходимой дозой разводят в  $100$  мл  $0,9\%$  раствора натрия хлорида или  $5\%$  раствора декстрозы. Не использовать растворы, содержащие кальций. Приготовленный раствор желательно использовать непосредственно после приготовления. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при температуре  $+2-8$  °C не более  $24$  ч. Раствор, хранившийся в холодильнике, перед введением следует согреть до комнатной температуры.

#### **Побочное действие**

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих золедроновую кислоту по зарегистрированным показаниям, являлись: анафилактическая реакция, нежелательные явления со стороны глаз, остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости. Фибрилляция предсердий, нарушение функции почек. Реакция острой фазы и гипокальциемия. Информация о частоте НР при применении золедроновой кислоты в дозе  $4$  мг основывается, главным образом, на данных, полученных при проведении длительной терапии. НР, связанные с применением золедроновой кислоты, обычно слабо выражены и транзиторны, подобны тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов. Эти НР могут наблюдаться приблизительно у трети пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. Симптомы реакции острой фазы обычно развивались через  $3$  дня после применения золедроновой кислоты: общее недомогание, боль в костях, лихорадка, озноб, гриппоподобный синдром и артрит с последующим опуханием суставов; обычно симптомы разрешались в течение нескольких дней. Также часто отмечались такие НР, как артралгия и миалгия. Очень часто уменьшение почечной экскреции кальция сопровождалось резким снижением содержания фосфора, что протекало бессимптомно и не требовало лечения. Часто снижение содержания кальция в сыворотке крови вплоть до развития гипокальциемии может сопровождаться отсутствием клинических проявлений.

Имеются сообщения о частых реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота после внутривенной инфузии золедроновой кислоты. Локальные реакции в месте инфузии, такие как покраснение или отечность и/или боль, наблюдались нечасто.

Анорексия часто наблюдалась у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе  $4$  мг.

Случаи сыпи или зуда отмечались нечасто. Как и при применении других бисфосфонатов, сообщалось о частых случаях конъюнктивита.

На основании суммарного анализа контролируемых исследований сообщалось о частом развитии анемии тяжелой степени (концентрация гемоглобина  $< 8,0$  г/дл) у пациентов, получающих золедроновую кислоту в дозе  $4$  мг.

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости, в пределах каждой подгруппы - в порядке уменьшения значимости.

Критерии оценки частоты встречаемости: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные

сообщения.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто - анемия; нечасто - тромбоцитопения, лейкопения; редко - панцитопения.

*Нарушения психики:* часто - нарушение сна; нечасто - чувство тревоги, редко - спутанность сознания.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто - головная боль, парестезии; нечасто - головокружение, дисгевзия, гипестезия, гиперестезия; очень редко - судороги, гипестезия и тетания (развивающиеся вследствие гипокальциемии).

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто - конъюнктивит; нечасто - «размытость» зрения; редко - увеит.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, рвота, снижение аппетита, запор; нечасто - диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

*Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - одышка, кашель; редко - интерстициальная болезнь легких.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - повышение потоотделения; нечасто - зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную).

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто - боли в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли, тугоподвижность суставов; нечасто - некроз челюсти, мышечные судороги.

*Нарушения со стороны сердца:* редко - брадикардия, аритмия (развивающаяся вследствие гипокальциемии).

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - нарушение функции почек; нечасто - острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия; редко - приобретенный синдром Фанкони.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто - реакции гиперчувствительности; редко - ангионевротический отек.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто - гипофосфатемия; часто - повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, гипокальциемия; нечасто - гипомагниемия, гипокалиемия; редко - гиперкалиемия, гипернатриемия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто - реакция острой фазы, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром (включающий общее недомогание, озноб, чувство недомогания, «приливы»), периферические отеки, астения; нечасто - реакция в месте введения (боль, раздражение, отечность, уплотнение, покраснение). Боль в грудной клетке, увеличение массы тела; редко - артрит и опухание суставов как симптом реакции острой фазы.

Следует иметь в виду, что при применении других бисфосфонатов у пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте, отмечались случаи бронхоспазма, однако при применении золедроновой кислоты данного явления не наблюдалось.

*Нежелательные реакции по данным спонтанных отчетов и литературных сообщений (частота неизвестна)*

*Нарушения со стороны иммунной системы:* анафилактическая реакция/шок.

*Нарушения со стороны нервной системы:* сонливость.

*Нарушения со стороны органа зрения:* эписклерит, склерит и воспалительные заболевания орбиты.

*Нарушения со стороны сердца:* фибрилляция предсердий.

*Нарушения со стороны сосудов:* снижение артериального давления, приводящее к обмороку или циркуляторному коллапсу. В основном у пациентов с факторами риска.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* бронхоспазм.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани:* внезапное выраженное ограничение подвижности суставов и/или тяжелая и в некоторых случаях ограничивающая трудоспособность боль в костях, суставах и/или мышцах, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости.

*Описание отдельных нежелательных реакций*

*Нарушение функции почек*

Применение золедроновой кислоты ассоциировалось с развитием нарушения функции почек. При применении золедроновой кислоты в клинических исследованиях с целью профилактики

осложнений со стороны скелета у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костей частота возникновения нарушения функции почек, связанного с применением золедроновой кислоты, распределена следующим образом: множественная миелома (3,2 %), рак простаты (3,1 %), рак молочной железы (4,3 %), рак легких и другие солидные опухоли (3,2 %). К факторам, которые могут увеличивать риск ухудшения функции почек, относятся: дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, множественные курсы лечения золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами, одновременное применение нефротоксичных препаратов или введение препарата в течение меньшего, чем рекомендуемый, периода времени. Отмечено ухудшение функции почек, прогрессирование нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы золедроновой кислоты.

#### *Остеонекроз*

При лечении бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой, в основном у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечались случаи развития остеонекроза (в основном, челюсти, но также и другой локализации, в т.ч., тазовой кости, бедренной кости и наружного слухового канала). У многих пациентов с остеонекрозом челюсти отмечались признаки местного инфекционного процесса, в т.ч. остеомиелит; в большинстве своем таковые случаи отмечены у пациентов с онкологическими заболеваниями после экстракции зуба или после стоматологических оперативных вмешательств. Существуют широко известные множественные факторы риска, предрасполагающие к развитию остеонекроза челюсти, такие как злокачественные новообразования, одновременная терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, лучевая терапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие состояния (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующее заболевание полости рта). Несмотря на то, что причинно-следственная связь не установлена целесообразно избегать стоматологических оперативных вмешательств в связи с возможностью отсроченного выздоровления. Исходя из доступных данных, частота развития остеонекроза челюсти связана с характером опухоли (распространенный рак молочной железы, множественная миелома).

#### *Реакция острой фазы*

Данная нежелательная реакция представляет собой комплекс симптомов: повышение температуры тела, общая слабость, боль в костях, озноб, гриппоподобный синдром. Обычно начинается в интервале  $\leq 3$  дня после инфузии золедроновой кислоты. Реакция также упоминается с использованием терминов «гриппоподобные» или «постдозовые» симптомы. Симптомы обычно разрешаются через несколько дней.

#### *Фибрилляция предсердий*

В одном из клинических исследований при применении золедроновой кислоты в течение 3 лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (в дозе 5 мг один раз в год) общая частота развития фибрилляции предсердий составляла 2,5 % (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9 % (75 из 3852) в группе плацебо. Частота развития фибрилляции предсердий, сопровождающейся тяжелыми гемодинамическими нарушениями, составляла 1,3 % (51 из 3862) и 0,6 % (22 из 3852) для золедроновой кислоты и плацебо соответственно. Подобный дисбаланс не отмечался в других клинических исследованиях золедроновой кислоты при применении в дозе 4 мг один раз в 3-4 недели у пациентов с онкологическими заболеваниями. Причина повышения частоты развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в другом исследовании не установлена.

*Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

#### **Передозировка**

При острой передозировке препарата Золера возможны нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава, включая концентрацию кальция, фосфатов и магния в плазме крови. При случайной передозировке пациент должен находиться под постоянным наблюдением. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов с аминогликозидами, кальцитонином, и «петлевыми диуретиками», поскольку одновременное

действие этих препаратов проявляется увеличением продолжительности снижения кальция в плазме крови.

Осторожность необходима при одновременном применении препарата Золера с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами ангиогенеза в связи с повышением частоты случаев развития некроза челюсти.

При одновременном применении с препаратом Золера других часто применяемых лекарственных препаратов (противоопухолевые средства, диуретики, [за исключением «петлевых»], антибиотики, анальгетики) каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечено.

При комбинированном применении препарата Золера с талидомидом не требуется коррекции дозы золедроновой кислоты, за исключением применения у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести. Комбинированное применение талидомида (100 мг или 200 мг 1 раз в сутки) и препарата Золера (4 мг) у пациентов с множественной миеломой существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты и КК.

*Фармацевтическое взаимодействие и вопросы совместимости*

Разведенный раствор препарата Золера нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими ионы кальция, например, раствором Рингера.

При использовании для введения препарата Золера стеклянных флаконов, инфузионных систем и мешков разных типов, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно заполненных 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы) каких-либо признаков несовместимости с препаратом не обнаружено.

### **Особые указания**

Перед инфузией следует убедиться в адекватной гидратации у пациента. При необходимости рекомендуется введение 0,9 % раствора натрия хлорида перед, параллельно или после инфузии препарата Золера. Следует избегать гипергидратации из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения препарата Золера необходим постоянный контроль содержания кальция (скорректированного по альбумину), фосфора, магния и концентрация креатинина в сыворотке крови. При развитии гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомагниемии может возникнуть необходимость в кратковременном дополнительном введении соответствующих веществ. У пациентов с нелеченной гиперкальциемией как правило имеется нарушение функции почек, поэтому необходим тщательный контроль функции почек у пациентов данной категории.

При решении вопроса о лечении препаратом Золера у пациентов с метастазами в кости с целью снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости, следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2-3 месяца после начала лечения препаратом.

*Нарушение функции почек*

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относятся дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, многократное введение препарата Золера или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств, и слишком быстрое введение препарата. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения препарата в дозе 4 мг в течение не менее 15 минут, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования нарушения функции почек вплоть до возникновения почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении препарата Золера.

Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови также наблюдается у некоторых пациентов при длительном применении препарата в рекомендуемых дозах, хотя с меньшей частотой.

Следует проводить определение концентрации креатинина сыворотки крови перед каждым введением препарата. У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени с метастазами солидных злокачественных опухолей в кости и множественной миеломой рекомендуется применение более низкой стартовой дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). При выявлении признаков нарушения функции почек на фоне терапии

препаратом лечение следует возобновить только после того, как концентрация креатинина достигает значений в пределах  $\pm 10\%$  от исходной величины (см. раздел «Способ применения и дозы»). Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Остеонекроз*

Описаны случаи остеонекроза челюсти, в основном у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне лечения бисфосфонатами, в том числе препаратом золедроновой кислотой. Многие из таких пациентов получали одновременную терапию глюкокортикостероидами или химиотерапию. У многих пациентов имели место признаки местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит.

В клинической практике наиболее часто развитие остеонекроза челюсти отмечалось у пациентов с распространенным раком молочной железы и миеломной болезнью, а также при наличии стоматологических заболеваний (после удаления зуба, при заболеваниях пародонта, неудовлетворительной фиксации зубных протезов). Известными факторами риска остеонекроза челюсти являются рак, одновременная терапия (химиотерапия, лучевая терапия, антиангиогенные препараты, глюкокортикостероиды), сопутствующие состояния (анемия, коагулопатии, инфекция, предшествующее заболевание полости рта). Перед применением бисфосфонатов у пациентов с онкологическими заболеваниями следует провести стоматологическое обследование и выполнить необходимые профилактические процедуры, а также рекомендовать строгое соблюдение гигиены полости рта.

Во время лечения бисфосфонатами следует по возможности избегать стоматологических инвазивных вмешательств. У пациентов с остеонекрозом челюсти, возникшем на фоне терапии бисфосфонатами, проведение инвазивного стоматологического вмешательства может способствовать ухудшению состояния. Нет данных, что прерывание лечения бисфосфонатами перед проведением стоматологического вмешательства снижает риск остеонекроза челюсти. План лечения конкретного пациента должен основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза.

Описаны случаи остеонекроза иной локализации, в т.ч., тазовой кости, бедренной кости, наружного слухового канала, в основном у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих терапию бисфосфонатами, в т.ч., препаратом Золера.

#### *Атипичные переломы бедренной кости*

Описаны случаи возникновения атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительное время получающих лечение бисфосфонатами по поводу остеопороза. Поперечные или короткие косые переломы могут локализоваться в любом месте на протяжении бедренной кости от малого вертела до надмыщелковой ямки. Описанные переломы возникают после минимальной травмы или самопроизвольно. Некоторые пациенты испытывают боли в бедре или в паху, часто сопровождающиеся признаками стрессовых переломов по результатам визуализирующих диагностических исследований, которые возникают за недели и месяцы до развития полного (завершенного) перелома бедренной кости. Нередко переломы возникают с обеих сторон, поэтому при возникновении перелома бедренной кости у пациента, получающего терапию бисфосфонатами, следует провести обследование контрлатеральной бедренной кости. Сообщалось также о медленном заживлении (срастании) этих переломов. Были получены сообщения об атипичных переломах бедренной кости у пациентов, получавших лечение золедроновой кислотой, однако причинно-следственная связь не была установлена. Решение о прекращении терапии препаратом Золера у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости до проведения обследования должно основываться на индивидуальной оценке соотношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Пациентов, получающих терапию препаратом Золера, следует предупредить о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых болях в бедре или паховой области; каждый пациент, предъявляющий жалобы на такие симптомы, должен быть обследован для выявления возможного незавершенного (неполного) перелома бедренной кости.

#### *Мышечная боль*

В клинической практике сообщалось о нечастых случаях развития сильной и в некоторых случаях ограничивающей трудоспособность боли в костях, суставах и мышцах на фоне лечения бисфосфонатами, к которым относится и золедроновая кислота. Указанные симптомы развивались в течение периода от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. После прекращения

лечения у большинства пациентов отмечено разрешение симптомов. У нескольких пациентов симптомы повторялись при возобновлении терапии или применении других бисфосфонатов.

#### *Гипокальциемия*

В клинической практике сообщалось о развитии гипокальциемии у пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. В случае развития тяжелой гипокальциемии отмечалось развитие нежелательных явлений со стороны нервной системы (судороги, тетания и онемение), сердечной аритмии. В некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу для жизни.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Золера одновременно с другими лекарственными средствами, способными вызывать гипокальциемию, поскольку это может привести к синергическому взаимодействию и развитию гипокальциемии тяжелой степени. Перед началом терапии препаратом Золера следует определить уровень кальция в сыворотке крови и скорректировать гипокальциемию. Пациенты должны получать адекватное восполнение препаратами кальция и витамин D.

Пациенты, получающие терапию препаратом Золера не должны одновременно получать другие бисфосфонаты.

Эффективность и безопасность применения препарата Золера в педиатрической практике до настоящего времени не установлены.

#### **Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами.**

Исследование влияния препарата Золера на способность управлять транспортными средствами и работать со сложными механизмами не проводилось. В случае появления побочных эффектов со стороны ЦНС рекомендуется избегать деятельности, требующей повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг.

#### ***Первичная упаковка лекарственного препарата.***

По 4 мг золедроновой кислоты во флакон из бесцветного стекла типа I, герметично укупоренные бромбутиловыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

#### ***Вторичная упаковка лекарственного препарата.***

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 25, 35, 50 или 70 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Производитель**

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия.

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

#### **Претензии потребителей направлять по адресу:**

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15, e-mail: info-psn@pharmasyntez.com