

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЗОЛЕОСТ

Торговое название препарата: Золеост

Действующее вещество (МНН): золедроновая кислота

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

один флакон (5мл) содержит:

активное вещество: золедроновая кислота 4 мг (в виде моногидрата 4,264 мг);

вспомогательные вещества: маннитол, натрия цитрата дигидрат, вода для инъекций, гидроксид натрия (в виде 10% раствора), соляная кислота (в виде 10% раствора).

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний костно - мышечной системы. Препараты для лечения заболеваний костей. Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к новому классу бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на кость, и является ингибитором резорбции костной ткани. Избирательное действие бисфосфонатов на кость связано с их высоким сродством к минерализованной кости, однако точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота ингибирует резорбцию кости, не оказывая при этом нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Кроме ингибирования остеокластической костной резорбции, золедроновая кислота оказывает непосредственное противоопухолевое действие на культивированные клетки миеломы и рака молочной железы человека, которое заключается в подавлении пролиферации и индукции апоптоза опухолевых клеток.

У пациентов с гиперкальциемией, вызванной опухолью, действие золедроновой кислоты характеризуется снижением концентрации кальция в сыворотке и уменьшением его выведения с мочой.

Фармакокинетика

Значения фармакокинетических показателей золедроновой кислоты не зависят от дозы. Золедроновая кислота *in vitro* не ингибирует фермент P450 и не подвергается биотрансформации. Золедроновая кислота выделяется в неизменном виде через почки. Состояние функции печени существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

После начала инфузии золедроновой кислоты концентрации препарата в плазме быстро возрастают, достигая пика к концу инфузионного периода, после чего происходит быстрое уменьшение концентрации до <10% пика через 4 часа и <1% пика через 24 часа с последующим длительным периодом очень низких концентраций, не превышающих 0,1% пика, до второй инфузии препарата на 28-й день.

Распределение

Золедроновая кислота имеет низкое сродство с клеточными компонентами крови, среднее соотношение концентрации в крови и плазме составляет 0,59 в диапазоне концентраций от 30 нг/мл до 5000 нг/мл. Связывание с белками плазмы низкое, несвязанная фракция варьирует от 60% при 2 нг/мл до 77% при 2000 нг/мл золедроновой кислоты.

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодами полувыведения 0,24 ч и 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч. Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде.

В течение первых 24 часов 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 системную циркуляцию и ее выведение почками.

Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч. Он не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение продолжительности инфузии с 5-ти минут до 15-ти минут приводит к снижению на 30% концентрации золедроновой кислоты в крови в конце инфузии, но никак не влияет на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC).

Почечный клиренс золедроновой кислоты прямо связан с клиренсом креатинина. Почечный клиренс золедроновой кислоты $75 \pm 33\%$ от клиренса креатинина составлял в среднем 84 ± 29 мл/мин (диапазон от 22 до 143 мл/мин). У больных с клиренсом креатинина от 20 мл/мин (тяжелая почечная недостаточность) до 50 мл/мин (умеренная почечная недостаточность), относительный клиренс золедроновой кислоты будет 37 % или 72 % соответственно, по сравнению с клиренсом креатинина пациента 84 мл/мин.

Данные по фармакокинетике у пациентов с острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) ограничены. Не рекомендуется применять препарат Золеост у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Показания к применению

- профилактика симптомов, связанных с патологией костной ткани (патологические переломы, компрессия позвоночного столба, осложнения после хирургических вмешательств на костях и лучевой терапии, опухоль-индуцированная гиперкальциемия), у пациентов со злокачественными новообразованиями, сопровождающимися метастазами в кости;
- гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Золеост должно назначаться врачом, имеющим опыт применения внутривенных бисфосфонатов.

Лечение гиперкальциемии, связанной со злокачественной опухолью

Взрослые и пациенты пожилого возраста

При гиперкальциемии (концентрация кальция с коррекцией по уровню альбумина ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л) рекомендуемая доза препарата составляет 4 мг.

До введения препарата Золеост следует оценить степень гидратации пациента. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента.

Дозы

Профилактика симптомов (осложнений) со стороны костной ткани у пациентов с

костными метастазами распространенных злокачественных опухолей

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза для профилактики (симптомов) осложнений со стороны костной ткани у пациентов с костными метастазами распространенных злокачественных опухолей составляет 4 мг препарата Золеост каждые 3-4 недели.

Пациентам также следует вводить препараты кальция внутрь в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина Д.

При лечении пациентов с метастазами в кости для профилактики симптомов, связанных с патологией костной ткани, необходимо учитывать, что лечебный эффект может наступить через 2-3 месяца.

Лечение пациентов с гиперкальциемией, вызванной злокачественной опухолью (ГОГ)

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза при гиперкальциемии (концентрация кальция в сыворотке крови с коррекцией по уровню альбумина $>12,0$ мг/дл или $3,0$ ммоль/л) составляет однократную дозу 4 мг золедроновой кислоты.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Почечная недостаточность при гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью

Лечение препаратом Золеост гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью, у пациентов с выраженной почечной недостаточностью следует назначать только после оценки риска и пользы данного лечения. В клинических исследованиях пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови >400 мкмоль/л или $>4,5$ мг/дл были исключены. Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с гиперкальциемией, вызванной злокачественной опухолью, у которых уровень креатинина в сыворотке <400 мкмоль/л или $<4,5$ мг/дл.

Профилактика симптомов (осложнений) со стороны костной ткани у пациентов с костными метастазами распространенных злокачественных опухолей

Перед началом терапии пациентов с множественной миеломой или метастатическим поражением костей при солидных опухолях, а также женщин в постменопаузный период на ранней стадии рака молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы, следует определять уровень креатинина в сыворотке и клиренс креатинина. Клиренс креатинина вычисляют на основании уровня креатинина в сыворотке по формуле Кокрофта-Голта. Золеост не рекомендована пациентам, имеющим до начала терапии выраженную почечную недостаточность, при которой клиренс креатинина <30 мл/мин.

В клинических исследованиях лекарственного препарата Золеост пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови >265 мкмоль/л или $>3,0$ мг/дл были исключены.

Пациентам с метастазами в кости и женщинам в постменопаузный период на ранней стадии рака молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы, с легкой или умеренной почечной недостаточностью до начала лечения препаратом Золеост (определяемый клиренс креатинина 30-60 мл/мин), рекомендованы следующие дозы препарата:

Исходный клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза препарата*
>60	4,0 мг
50-60	3,5 мг
40-49	3,3 мг
30-39	3,0 мг

* Дозы рассчитаны на основании целевой AUC, составляющей $0,66$ (мг · ч/л) (клиренс креатинина = 75 мл/мин). Предполагается, что сниженные дозы с почечной недостаточностью

обеспечат достижение тех же значений AUC, что и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл/мин.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы препарата Золеост. При нарушении функции почек лечение следует отменить. В клинических исследованиях нарушение функции почек было определено следующим образом:

- для пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке (<1,4 мг/дл) – увеличение показателя на 0,5 мг/дл
- для пациентов с измененным исходным уровнем креатинина в сыворотке (> 1,4 мг/дл) – увеличение показателя на 1 мг/дл.

В клинических исследованиях терапию препаратом Золеост возобновляли после возвращения уровня креатинина к значению в пределах 10% от начальной величины. Терапию препаратом следует возобновлять в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Способ применения

Внутривенное введение.

4 мг концентрата для приготовления раствора для инфузий препарат Золеост, который в дальнейшем разводится в 100 мл раствора, следует вводить в виде однократной в/в инфузии в течение минимум 15 минут.

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней тяжести рекомендуется применять лекарственный препарат Золеост в сниженных дозах.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения золедроновой кислоты у детей в возрасте от 1 года до 17 лет не установлена.

Инструкции по приготовлению уменьшенных доз препарата Золеост

Возьмите соответствующий объем необходимого жидкого концентрата:

- 4,4 мл - для дозы 3,5 мг
- 4,1 мл - для дозы 3,3 мг
- 3,8 мл - для дозы 3,0 мг

Набранное количество концентрата необходимо развести в 100 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Готовый раствор для инфузии следует вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут.

Приготовленный раствор не следует смешивать с кальцием или другими двухвалентными катионодержащими инфузионными растворами, такими как раствор Рингера, и его следует вводить в виде отдельного внутривенного раствора в отдельной инфузионной линии.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- гипофосфатемия;

Часто ($\geq 1/100 < 1/10$)

- анемия;
- головная боль;
- конъюнктивит;
- тошнота, рвота, снижение аппетита;
- гипергидроз;
- боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль в теле;

- почечная недостаточность;
- лихорадка, гриппоподобные заболевания (включая усталость, озноб, недомогание и приливы);

- повышенные уровни в крови креатинина и мочевины, гипокальциемия;

Нечасто ($\geq 1/1,000 < 1/100$)

- тромбоцитопения, лейкопения;
- реакция гиперчувствительности;
- беспокойство, нарушения сна;
- головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений, гипостезия, гиперестезия, тремор, сонливость;
- нечеткость зрения, склерит и воспаление орбиты;
- гипертензия, гипотензия, фибрилляция предсердий, гипотензия, приводящая к обмороку или коллапсу кровообращения;
- диспноэ, кашель, бронхоспазм;
- диарея, запор, абдоминальная боль, диспепсия, стоматит, сухость во рту;
- зуд, высыпание (включая эритематозное и макулярное высыпание), повышенная потливость;
- мышечные спазмы, остеонекроз челюсти;
- острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия;
- астения, периферический отек, реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, вздутие, уплотнение), боль в груди, увеличение массы тела, анафилактическая реакция/шок, крапивница;
- гипомагниемия, гипокалиемия;

Редко ($\geq 1/10,000 < 1/1,000$)

- панцитопения;
- ангионевротический отек;
- спутанность сознания;
- увеит;
- интерстициальная болезнь легких;
- брадикардия, сердечная аритмия (на фоне гипокальциемии);
- интерстициальная болезнь легких;
- приобретенный синдром Фанкони;
- артрит и опухание суставов (как симптом острофазовой реакции);
- гиперкалиемия, гипернатриемия;

Очень редко ($< 1/10,000$)

- судороги, гипестезия и тетания (на фоне гипокальциемии);
- эписклерит;
- остеонекроз наружного слухового прохода (побочная реакция класса бисфосфонатов).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение препарата Золеост ассоциировалось с развитием нарушения функции почек. При применении препарата 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 препарата, 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 препаратом Золеост 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 в проведении гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы препарата Золеост.

Остеонекроз

При лечении бисфосфонатами, в том числе препаратом Золеост, 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 ≤ 3 дня после инфузии препарата Золеост. 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, сопровождающихся 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, в том числе при применении препарата Золеост в дозе 4 мг один раз в 3-4 недели у пациентов с онкологическими заболеваниями. Причина повышения частоты развития фибрилляций предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в данном исследовании не установлена.

Нежелательные явления, связанные с гипокальциемией

Гипокальциемия - важный идентифицированный риск при применении препарата Золеост по одобренным показаниям. Основываясь на обзоре как клинических, так и постмаркетинговых случаев, имеется достаточное количество данных, подтверждающих связь между терапией препаратом Золеост, сообщенным событием гипокальциемии и вторичным развитием

сердечной аритмии. Кроме того, имеются данные о связи между гипокальциемией и вторичными неврологическими явлениями, включая судороги, гипоастезию и тетанию.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- период кормления грудью.

Лекарственные взаимодействия

В клинических исследованиях препарат Золеост применялся параллельно с противоопухолевыми препаратами, диуретиками (за исключением петлевых диуретиков), антибиотиками и анальгетиками. Не было выявлено клинически значимых взаимодействий препарата. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении бисфосфонатов, таких как препарат Золеост, параллельно с аминогликозидами, кальцитонином или петлевыми диуретиками, поскольку одновременное применение препаратов может приводить к более длительному, чем необходимо, снижению уровня кальция в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Золеост и других потенциально нефротоксичных препаратов.

Необходимо обращать внимание на возможность развития гипوماгнемии во время лечения. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Золеост и антиангиогенных препаратов, т.к. при одновременном применении этих препаратов у пациентов наблюдалось увеличение частоты остеонекроза челюсти.

у пациентов с множественной миеломой при совместном применении препарата Золеост с талидомидом может увеличиться риск почечной дисфункции.

Особые указания

Перед введением препарата Золеост следует убедиться в достаточной гидратации пациентов, включая пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек. Следует избегать чрезмерной гидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

Стандартные метаболические параметры, связанные с гиперкальциемией, такие как уровни кальция в сыворотке крови с коррекцией по уровню альбумина, фосфата и магния, а также креатинина в сыворотке должны быть тщательно проверены после начала терапии препаратом Золеост. При гипокальциемии, гипофосфатемии или гипوماгнемии, может быть необходима кратковременная дополнительная терапия. Пациенты с гиперкальциемией, которые не получали лечение, имеют некоторую степень нарушения функции почек, поэтому необходим тщательный мониторинг показателей функции почек. Пациенты, получающие терапию препаратом Золеост, также не должны применять другие бисфосфонаты одновременно. Безопасность и эффективность применения препарата Золеост у взрослых пациентов с тяжелой формой незавершенного остеогенеза не установлены.

Пациенты с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, и признаками ухудшения функции почек должны быть тщательно обследованы до оценки врачом потенциальной пользы от лечения над возможным риском.

При принятии решения о терапии пациентов с метастазами в кости для предотвращения симптомов, связанных с поражением костной ткани, следует учитывать, что начало эффекта от лечения наступает через 2-3 месяца.

Имели место сообщения об ухудшении почечной функции при применении

бисфосфонатов. Факторы, увеличивающие возможность нарушения почечной функции, включают дегидратацию, ранее существующее нарушение функции почек, многократные циклы препарата Золеост или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных средств или проведение инфузии в более короткое время, чем в настоящее время рекомендуется. Хотя при введении препарата Золеост в дозе 4 мг в течение не менее 15 минут риск уменьшается, ухудшение функции почек возможно. Сообщалось об ухудшении почечной функции, прогрессировании до почечной недостаточности и диализа у пациентов после введения начальной или однократной дозы препарата Золеост. Повышение уровня креатинина в сыворотке наблюдается также у некоторых пациентов, постоянно принимающих препарат в рекомендованных дозах для предотвращения возникновения симптомов, связанных с поражением костной ткани, хотя это происходит довольно редко.

Перед введением каждой дозы препарата Золеост необходимо оценивать у пациентов уровни креатинина в сыворотке крови. После начала лечения пациентам с незначительным или умеренным нарушением функции почек, за исключением пациентов с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, рекомендуются более низкие дозы препарата Золеост. У пациентов с признаками ухудшения почечной функции во время лечения, прием препарата можно возобновлять только тогда, когда уровень креатинина вернется к значению в пределах 10 % от исходной величины.

Не рекомендуется применение препарата Золеост у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (в клинических исследованиях соответствовало уровню креатинина в сыворотке ≥ 400 мкмоль/л или $\geq 4,5$ мг/дл для пациентов с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, и креатинину сыворотки ≥ 265 мкмоль/л или ≥ 3 мг/дл для остальных пациентов соответственно; в фармакокинетических исследованиях соответствовало клиренсу креатинина < 30 мл/мин) из-за потенциального воздействия бисфосфонатов, включая препарат Золеост, на почечную функцию, отсутствия обширных клинических данных по безопасности и фармакокинетических данных.

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

Остеонекроз

Остеонекроз челюсти

Об остеонекрозе челюсти преимущественно сообщалось у онкологических пациентов, лечение которых включало бисфосфонаты, в том числе препарат Золеост.

Начало лечения или новый курс лечения следует отложить у пациентов с незажившими открытыми поражениями мягких тканей во рту, за исключением чрезвычайных медицинских ситуаций. Перед лечением бисфосфонатами у пациентов с сопутствующими факторами риска рекомендуется провести стоматологическое обследование с соответствующей профилактикой и индивидуальной оценкой соотношения польза/риск. Следующие факторы риска следует учитывать при оценке риска развития остеонекроза челюсти:

- эффективность бисфосфоната (более высокий риск для сильнодействующих соединений), способ введения (более высокий риск для парентерального введения) и кумулятивная доза бисфосфоната;
- рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекция), курение;
- сопутствующая терапия: химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия шеи и головы, кортикостероиды;
- заболевания зубов в анамнезе, плохая гигиена полости рта, заболевания парадонта, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов) и плохое

подогнанные протезы.

Пациенты должны поддерживать гигиену полости рта и пройти осмотр полости рта с соответствующей профилактической санацией до начала терапии бисфосфонатами.

Во время лечения эти пациенты должны, по возможности, избегать инвазивных стоматологических процедур. У пациентов, у которых во время терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти, стоматологическая операция может ухудшить состояние. Отсутствуют данные относительно пациентов, нуждающихся в стоматологических процедурах, чтобы предположить, снижает риск развития остеонекроза челюсти прекращение лечения бисфосфонатами или нет. Врач, давая клиническую оценку, должен руководствоваться планом ведения каждого пациента, основанным на индивидуальной оценке пользы и риска.

Остеонекроз иной локализации

Остеонекроз наружного слухового прохода был зарегистрирован при применении бисфосфонатов, главным образом при длительной терапии. Возможные факторы риска развития остеонекроза наружного слухового прохода включают использование стероидов и химиотерапию и / или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Возможность развития остеонекроза наружного слухового прохода следует учитывать у пациентов, получающих бисфосфонаты, которые имеют симптомы, включая хронические инфекции слухового прохода.

Атипичные переломы бедренной кости

При терапии бисфосфонатами сообщалось о случаях атипичных подвертельных переломов и переломов диафиза бедренной кости, преимущественно у пациентов, получавших длительную терапию при остеопорозе. Поперечные или короткие косые переломы могут возникнуть в любом участке бедренной кости, начиная с точки непосредственно ниже малого вертела и заканчивая точкой непосредственно выше надмышечкового расширения. Эти переломы могут возникать в результате минимального травматического воздействия или без него, и у некоторых пациентов еще за несколько недель или месяцев до развития полного перелома бедренной кости может возникать чувство боли в области тазобедренного сустава или в паховой области. Переломы обычно являются двусторонними; поэтому у пациентов, получающих терапию препаратом Золеост и у которых возник перелом диафиза бедренной кости, необходимо проводить оценку также бедренной кости второй конечности. Также сообщалось, что такие переломы плохо срастаются. У пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости, ориентируясь на индивидуальную оценку риска и пользы, следует рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом Золеост. Сообщалось об атипичных переломах бедра у пациентов, получавших препарат Золеост, однако причинно-следственная связь с применением препарата Золеост установлена не была.

Пациентам необходимо рекомендовать сообщать о любых болях в бедре, тазобедренном суставе или паху во время терапии препаратом. Пациентов с такими симптомами следует обследовать на наличие неполного перелома бедренной кости.

Мышечная боль

В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о тяжелой, иногда инвалидизирующей боли в костях, суставах и/или мышечной боли у пациентов, которые принимали препарат Золеост. Время до начала симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. У большинства пациентов после прекращения лечения происходило уменьшение выраженности симптомов. У данной категории пациентов отмечали рецидив симптомов, если лечение возобновляли тем же лекарственным средством или другим бисфосфонатом.

Гипокальциемия

Имеются сообщения о гипокальциемии у пациентов, получавших препарат Золеост. Сообщалось о вторичных по отношению к тяжелой гипокальциемии сердечных аритмиях и неврологических побочных реакциях (судороги, тетания, гипостезия). В некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу для жизни.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата Золеост с другими препаратами, вызывающими гипокальциемию, т.к. возможен синергический эффект, приводящий к тяжелой гипокальциемии (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Перед началом применения препарата Золеост следует определить уровень кальция в сыворотке крови и скорректировать гипокальциемию. Пациентам следует принимать адекватные дозы препаратов кальция и витамина D.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Достаточные данные о применении золедроновой кислоты у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях *in vivo* выявлено токсическое воздействие на репродуктивную функцию. Потенциальный риск для человека неизвестен. Не следует применять лекарственный препарат Золеост во время беременности. Женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о необходимости избегать наступления беременности.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко. Применение препарата Золеост в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Исследования *in vivo* показали усиленные фармакологические эффекты, которые считаются связанными с ингибированием веществом метаболизма кальция в скелетных мышцах, что приводит к околородовой гипокальциемии, классовому эффекту бисфосфонатов, дистонии и раннему прекращению исследования. Таким образом, эти результаты не позволяют установить определенный эффект золедроновой кислоты на фертильность у человека.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Нежелательные реакции, такие как головокружение и сонливость могут влиять на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы, таким образом, следует соблюдать осторожность при применении препарата Золеост при вождении и управлении техникой.

Передозировка

Существуют ограниченные клинические данные об острой интоксикации при передозировке препарата Золеост.

Симптомы: пациенты, получающие дозы препарата, превышающие рекомендованные, должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку сообщалось о нарушении функции почек (включая почечную недостаточность) и нарушениях уровней электролитов сыворотки (включая кальций, фосфор и магний).

Лечение: клинически значимую гипокальциемию можно нейтрализовать инфузией глюконата кальция.

Форма выпуска

По 5 мл препарата помещают во флаконы из прозрачного стекла типа I, укупоренные пробками из бромбутилкаучука и обкатанные колпачками. Резиновый материал покрыт

слоем фторполимера.

Флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения

Sprey Medical Ltd., Великобритания

Производитель

Synthon Hispania S.L., Испания

Упаковщик

Sothema, Марокко

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства на территории Республики Узбекистан

ООО «Ameliya Pharm Service»,

Республика Узбекистан, г. Ташкент,

100015, ул. Ойбек, 36, БЦ «EAST LINE».

Тел.: +998 78 150 50 81, +99878 150 50 82;

E-mail: uzdrugsafety@evolet.co.uk

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ЗОЛЕОСТ

Препаратнинг савдо номи: Золеост

Таъсир этувчи модда (ХПН): золедрон кислотаси

Дори шакли: инфузион эритма тайёрлаш учун концентрат

Таркиби:

Бир флакон (5мл) қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: золедрон кислотаси 4 мг (моногидрат кўринишида 4,264 мг);

ёрдамчи моддалар: маннитол, натрий цитрат дигидрати, инъекция учун сув, натрий гидроксиди (10% эритма кўринишида), хлорид кислотаси (10% эритма кўринишида).

Таърифи: тиниқ рангсиз эритма.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Суяк-мушак тизимини даволаш учун препаратлар.

Суяк касалликларини даволаш учун препаратлар. Суякларнинг тузилишига ва минерализациясига таъсир қилувчи препаратлар. Бисфосфонатлар.

АТХ коди: M05BA08

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Золедрон кислотаси бисфосфонатларнинг суякка танланма таъсирига эга бўлган янги синфига мансуб ва суяк тўқимаси резорбциясининг ингибитори ҳисобланади.

Бисфосфонатларнинг суякка танлаб таъсир этиши уларнинг минерализацияланган суякка юқори ўхшашлиги билан боғлиқ, лекин остеокластлар фаоллигини ингибирланишини таъминловчи аниқ молекуляр механизми ҳанузгача номаълум бўлиб қолмоқда. Золедрон кислотаси суяк резорбциясини ингибирлайди, шу билан бирга суякнинг шаклланишига, минерализациясига ва механик хусусиятларига ноҳўя таъсир кўрсатмайди.

Остеокластик суяк резорбциясини ингибирлашдан ташқари, золедрон кислотаси одам кўкрак беги миеломаси ва саратонининг экилган ҳужайраларига бевосита ўсимтага қарши таъсир кўрсатади, у ўсимта ҳужайралари апоптозининг пролиферацияси ва индукциясини бостиришдан иборат.

Ўсимта томонидан чақирилган гиперкальциемиyasi бўлган пациентларда, золедрон кислотасининг таъсири зардобда кальций концентрациясини пасайтириш ва уни сийдик билан чиқарилишини камайтириш билан тавсифланади.

Фармакокинетикаси

Золедрон кислотаси фармакокинетик кўрсаткичларининг қийматлари дозасига боғлиқ эмас. Золедрон кислотаси *in vitro* P450 ферментни ингибирламайди ва биотрансформацияга учрамайди. Золедрон кислотаси ўзгармас кўринишда буйраклар орқали чиқарилади. Жигар функциясининг ҳолати золедрон кислотасининг фармакокинетикаси таъсир кўрсатмайди.

Золедрон кислотаси билан инфузияни бошлагандан кейин плазмада препаратнинг концентрациялари инфузия даврининг охирига чўққисига эришиб, тез ошиб боради, бундан кейин 28 кунга келиб препаратнинг 0,1% чўққисидан ошмаган кейинчалик жуда паст концентрациялари даври билан 4 соатдан кейин концентрациянинг <10% чўққигача ва 24 соатдан кейин <1% чўққигача камайиши содир бўлади.

Тақсимланиши

Золедрон кислотаси қоннинг ҳужайрали қисмлари билан кам ўхшашликка эга, қон ва плазмада концентрациянинг ўртача нисбати 30 нг/мл дан 5000 нг/мл гача бўлган концентрациялар диапазонида 0,59 ни ташкил қилади. Плазма оқсиллари билан боғланиши паст, боғланмаган фракция золедрон кислотасининг 2 нг/мл сида 60% дан 2000 нг/мл сида 77% гача ўзгариб туради.

Вена ичига юборилган золедрон кислотаси буйраклар томонидан уч босқичда чиқарилади: 0,24 с ва 1,87 с ярим чиқарилиш даврлари билан препаратнинг тизимли циркуляциядан тез икки фазали чиқарилиши ва якуний ярим чиқарилиш даври 146 с ни ташкил этувчи узок муддатли фазаси. Золедрон кислотаси метаболизмга учрамайди ва буйраклар орқали ўзгармас кўринишда чиқарилади.

Дастлабки 24 соат мобайнида сийдикда чиқарилган дозанинг $39 \pm 16\%$ топилади. Препаратнинг қолган миқдори асосан суяк тўқимаси билан боғланади. Кейин суяк тўқимасидан тизимли циркуляцияга золедрон кислотасини қайтиб озод этилиши ва буйраклар орқали чиқарилиши содир бўлади.

Препаратнинг умумий плазмали клиренси $5,04 \pm 2,5$ л/с ни ташкил қилади. У препаратнинг дозасига, пациентнинг жинсига, ёшига, ирқий мансублигига ва тана вазнига боғлиқ эмас. Инфузия давомийлигини 5 минутдан 15 минутгача оширилиши инфузиянинг охирида қонда золедрон кислотаси концентрациясини 30% га пасайишига олиб келади, бироқ, "концентрация-вақт" (AUC) эгри чизиги остидаги майдон қийматига ҳеч қандай таъсир кўрсатмайди.

Золедрон кислотасининг буйракли клиренси тўғридан-тўғри креатинин клиренси билан боғлиқ. Креатинин клиренсидан $75 \pm 33\%$ бўлган золедрон кислотасининг буйракли клиренси ўртача 84 ± 29 мл/мин (диапазон 22 дан 143 мл/мин гача) ташкил қилган. Креатинин клиренси 20 мл/мин дан (оғир буйрак етишмовчилиги) 50 мл/мин гача (мўътадил буйрак етишмовчилиги) бўлган беморларда золедрон кислотасининг нисбий клиренси пациентнинг 84 мл/мин бўлган креатинин клиренсига қараганда тегишли равишда 37% ёки 72% бўлади.

Ўткир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси < 30 мл/мин) бўлган пациентларда фармакокинетикаси бўйича маълумотлар чекланган. Ўткир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда Золеост препарати қўллаш тавсия қилинмайди.

Қўлланилиши

- суякда метастазалар билан кузатиладиган хатарли янги ўсимталари бўлган пациентларда суяк тўқимаси патологияси (патологик синишлар, умуртқа устунни компрессияси, жарроҳлик аралашувлар ва нурли терапиядан сўнг суяклардаги асоратлар, ўсимта-индуцияланган гиперкальциемия) билан боғлиқ симптомларни олдини олиш;
- хавфли ўсма томонидан чақирилган гиперкальциемияда қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалар

Золеост препарати билан даволаш вена ичига бисфосфонатларни қўллашда тажрибага эга бўлган шифокор томонидан буюрилиши керак.

Хатарли ўсимта билан боғлиқ гиперкальциемияни даволаш

Катталар ва кекса ёшли пациентлар

Гиперкальциемияда (альбуминни ≥ 12 мг/уз ёки 3 ммоль/л даражаси бўйича тузатиш билан кальцийнинг концентрацияси) препаратнинг тавсия этиладиган дозаси 4 мг ни ташкил қилади.

Золеост препарати юборилгунча пациентнинг гидратация даражасини баҳолаш

лозим. Инфузия пациент томонидан адекват гидратация шарти билан ўтказилади.

Дозалари

Тарқалган хатарли ўсимталарнинг суякдаги метастазаси бўлган пациентларда суяк тўқимаси томонидан симптомларни (асоратларни) олдини олиш.

Катталар ва кекса ёшли пациентлар

Кенг тарқалган хатарли ўсимталарнинг суякли метастазалари бўлган пациентларда суяк тўқималари томонидан асоратларни (симптомларни) олдини олиш учун тавсия этилган доза ҳар 3-4 ҳафтада 4 мг Золеост препаратини ташкил қилади.

Пациентларга шунингдек ичга 500 мг дозадаги кальций препаратларини ва 400 МЕ Д витаминини юбориш лозим.

Суякда метастазалари бўлган пациентларни даволашда суяк тўқимаси патологияси билан боғлиқ симптомларни олдини олиш учун даволовчи самараси 2-3 ойдан кейин бўлишини ҳисобга олиш зарур.

Хатарли ўсимта томонидан чақирилган гиперкальциемияси бўлган пациентларни даволаш (ГОГ)

Катталар ва кекса ёшли пациентлар

Гиперкальциемияда (альбуминни $>12,0$ мг/уз ёки $3,0$ ммоль/л даражаси бўйича тузатиш билан қон зардобдаги кальцийнинг концентрацияси) золедрон кислотасининг тавсия этилган дозаси бир марталик 4 мг дозани ташкил қилади.

Бўйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентларда қўллаш

Хатарли ўсимта томонидан чақирилган гиперкальциемияда бўйрак етишмовчилиги

Яққол намоёйишли бўйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда хатарли ўсимта томонидан чақирилган гиперкальциемияни Золеост препарати билан даволашни мазкур даволашнинг хавф ва фойдасини баҳолагандан кейин буюриш лозим. Қон зардобда креатинин даражаси > 400 мкмоль/л ёки $> 4,5$ мг/уз бўлган пациентлар клиник тадқиқотларидан чиқариб ташланган. Зардобда креатинин клиренси < 400 мкмоль/л ёки $< 4,5$ мг/уз бўлган, хатарли ўсимта томонидан чақирилган гиперкальциемияси бўлган пациентларда дозага тузатиш киритишнинг ҳожати йўқ.

Тарқалган хатарли ўсимталарнинг суякдаги метастазаси бўлган пациентларда суяк тўқимаси томонидан симптомларни (асоратларни) олдини олиш.

Катта ўсимталарда кўп сонли миеломаси ёки суякларнинг метостатик жароҳатлари бўлган пациентларда, шунингдек, кўкрак беши саратонининг эрта босқичи бўлган, ароматаза ингибиторлари билан даволанаётган, постменопауза давридаги аёлларда даволашни бошлашдан олдин зардобда креатинин даражасини ва креатинин клиренсини аниқлаш лозим. Креатинин клиренси зардобдаги креатинин даражаси асосида Кокрофт-Голт формуласи бўйича ҳисобланади. Даволашдан олдин креатинин клиренси < 30 мл/мин бўлган, яққол бўйрак етишмовчилиги бўлган пациентларга Золеост тавсия этилмайди.

Қон зардобда креатинин даражаси > 265 мкмоль/л ёки $> 3,0$ мг/уз бўлган пациентлар клиник тадқиқотларидан чиқариб ташланган.

Суякда метастазалари бўлган пациентларга ва постменопауза давридаги, кўкрак беши саратонининг эрта босқичидаги, ароматаза ингибиторлари билан даволанаётган, Золеост препарати билан даволашни бошлашдан олдин энгил ва мўътадил бўйрак етишмовчилиги бўлган (аниқланадиган креатинин клиренси 30-60 мл/мин) аёлларга препаратнинг қуйидаги дозалари тавсия этилган:

Креатининнинг дастлабки клиренси (мл/мин) Препаратнинг тавсия этиладиган дозаси*

> 60	4,0 мг
50-60	3,5 мг
40-49	3,3 мг

* Дозалар 0,66 (мг-с/л)(креатинин клиренси = 75 мл/мин)ни ташкил этувчи мақсадли АUC асосида ҳисобланган. Тахмин қилинишича, буйрак етишмовчилиги билан пасайтирилган дозалар АUC нинг креатинин клиренси 75 мл/мин бўлган пациентларникидек қийматини таъминлайди.

Даволаш бошлагандан кейин қон зардобда креатинин даражасини Золеост препарати дозасини ҳар юборишдан олдин ўлчаш лозим. Буйраклар функцияси бузилганида даволашни бекор қилиш лозим. Клиник тадқиқотларда буйраклар функциясининг бузилиши қуйидаги тарзда белгиланган:

- зардобда креатининнинг меъёрдаги дастлабки даражаси бўлган пациентлар учун (<1,4 мг/уз) – кўрсаткичнинг 0,5 мг/уз га ошиши
- зардобда креатининнинг ўзгартирилган дастлабки даражаси бўлган пациентлар учун (<1,4 мг/уз) – кўрсаткичнинг 1 мг/уз га ошиши

Клиник тадқиқотларда креатинин даражаси дастлабки қийматидан 10% чегарасидаги қийматга қайтгандан кейин Золеост препарати билан даволаш қайта тикланган. Препарат билан даволаш у тўхтатилишидан олдинги дозада тикланиши лозим.

Қўллаш усули

Вена ичига юбориш.

Инфузиялар учун эритмани тайёрлаш учун Золеост препаратининг 4 мг концентрати, у кейинчалик 100 мл эритмада эритилади, 15 минут давомида бир марталик в/и инфузияси кўринишида юбориш керак.

Буйраклар функциясининг бузилиш даражаси енгил ёки ўртача оғирликда бўлган пациентларга Золеост препаратини пасайтирилган дозаларда қўллаш тавсия этилади.

Болаларда қўлланилиши:

1 ёшдан 17 ёшгача бўлган болаларда золедрон кислотасини қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

Золеост препаратининг камайтирилган дозаларини тайёрлаш бўйича йўриқнома

Керакли суюқ концентратнинг тегишли ҳажмини олинг:

4,4 мл - 3,5 мг доза учун

4,1 мл - 3,3 мг доза учун

3,8 мл - 3,0 мг доза учун

Концентратнинг олинган миқдорини 100 мл 0,9% ли натрий хлорид эритмасида ёки 5% ли глюкоза эритмасида эритиш керак. Инфузия учун тайёр эритмани бир марталик вена ичи инфузияси кўринишида камида 15 минут давомида юбориш керак.

Тайёрланган эритмани кальций ва Рингер эритмаси каби икки валентли катионтаркибли инфузия эритмалари билан аралаштирмаслик керак, ва уни алоҳида вена ичи эритмаси кўринишида алоҳида инфузион линияда юбориш лозим.

Ножўя таъсирлари

Жуда тез-тез ($\geq 1/10$)

- гипофосфатемия;

Тез-тез ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- камқонлик;
- бош оғриғи;
- конъюнктивит;

- кўнгил айниши, қусиш, иштаҳани пасайиши;
- гипергидроз;
- суяклардаги оғрик, миалгия, артралгия, танадаги генерализацияланган оғрик;
- буйрак етишмовчилиги;
- безгак, гриппга ўхшаш касалликлар (жумладан, титраш, лоҳаслик ва қуйилишлар);
- қонда креатинин ва мочевиначининг юқори даражалари, гипокальциемия;

Тез-тез эмас ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- тромбоцитопения, лейкопения;
- ўта юқори сезувчанлик реакциялари;
- хавотир, уйқунинг бузилиши;
- бош айланиши, парестезия, таъм сезгиларини бузилиши, гипостезия, гиперестезия, тремор, уйқучанлик;
- хира кўриш, склерит ва орбитанинг яллиғланиши;
- гипертензия, гипотензия, юрак бўлмалари фибрилляцияси, хушдан кетиш ёки қон айланишининг коллапсига олиб келувчи гипотензия;
- диспноэ, йўтал, бронхоспазм;
- диарея, қабзият, абдоминал оғрик, диспепсия, стоматит, оғиз қуриши;
- қичишиш, тошмалар (жумладан эритематозли ва макуляр тошма), ҳаддан ташқари терлаш;
- мушак спазмлари, жағнинг остеонекрози;
- ўткир буйрак етишмовчилиги, гематурия, протеинурия;
- астения, периферик шиш, инъекция жойидаги реакциялар (жумладан, оғрик, қичиштириш, шишиши, зичлик), кўкракдаги оғрик, тана вазнини ошиши, анафилактик реакция/шок, эшакеми;
- гипомагниемия, гипокалиемия;

Кам ҳолларда ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- панцитопения;
- ангионевротик шиш;
- онгнинг чалкашлиги;
- увеит;
- ўпкаларнинг инстертициал касаллиги;
- брадикардия, юрак аритмияси (гипокальциемия фонида);
- ўпкаларнинг инстертициал касаллиги;
- орттирилган Фанкони синдроми;
- артрит ва бўғимларнинг шишиши (ўткир фазали реакция симптоми каби);
- гиперкалиемия, гипернатриемия;

Жуда кам ҳолларда ($< 1/10,000$)

- тиришишлар, гипестезия ва тетания (гипокальциемия фонида);
- эписклерит;
- ташқи эшитиш йўлининг остеонекрози (бисфосфонатлар синфининг ножўя реакцияси).

Алоҳида ножўя реакцияларнинг таърифи

Буйрак функциясининг бузилиши

Золеост препаратини қўллаш буйраклар функцияси бузилишини ривожланиши билан боғлиқ бўлган. Клиник тадқиқотларда суяк шикастланишлари билан кенг тарқалган хатарли янги ўсимталари бўлган пациентларда скелет томонидан асоратларни олдини олиш мақсадида

препаратни қўллашда препарат билан боғлиқ бўлган буйраклар функцияси бузилишининг пайдо бўлиши қуйидаги тарзда тақсимланган: кўп сонли миелома (3,2%), простата саратони (3,1%), кўкрак без саратони (4,3%), ўпка саратони ва бошқа хавфли ўсмалар (3,2%). Буйраклар функциясини бузилиш хавфини ошириши мумкин бўлган омилларга қуйидагилар киради: дегидратация, буйраклар функциясининг аввалги бузилиши, Золеост препарати ёки бошқа бисфосфонатлар билан кўп сонли даволаш курслари, нефротоксик препаратларни бир вақтда қўлланилиши ёки препаратни тавсия этилган вақтидан кам вақт давомида юборилиши. Золеост препаратининг бошланғич ёки бир марталик дозаси юборилгандан кейин буйраклар функциясининг ёмонлашиши, буйраклар функцияси бузилишининг буйрак етишмовчилигигача кучайиши ва гемодиализ ўтказиш зарурати қайд этилган.

Остеонекроз

Бисфосфонатлар, жумладан Золеост препарати билан даволашда, асосан онкологик касалликлари бўлган пациентларда остеонекроз (асосан, жағнинг, лекин бошқа локализациядаги ҳам, жумладан, тос суяги, сон суяги ва ташқи эшитиш йўли) ривожланишининг ҳолатлари қайд этилган. Жағ остеонекрози бўлган кўпгина пациентларда маҳаллий инфекция жараён белгилари, жумладан остеомиелит кузатилган; кўпинча бундай ҳолатлар онкологик касалликлари бўлган пациентларда тиш олиб ташлангандан кейин ёки стоматологик жарроҳлик аралашувларидан кейин қайд этилган. Жағ остеонекрозини ривожланишига мойил қилувчи кенг тарқалган кўпгина хавф омиллари мавжуд, шулар жумласидан хатарли янги ўсимталар, бир вақтда даволаш (масалан, кимёвий терапия, антиангиоген препаратлар, нур терапияси, глюкокортикостероидлар) ва ёндош ҳолатлар (масалан, камқонлик, коагулопатиялар, инфекциялар, оғиз бўшлиғининг аввалги касалликлари). Сабаб-натijasи аниқланмаганлигига қарамай, соғайиб кетишининг эҳтимолли кечикиши сабабли стоматологик жарроҳлик аралашувини ўтказмаслик мақсадга мувофиқ бўлади. Эришимли маълумотларга асосланиб, жағ остеонекрозининг ривожланиш тез-тезлиги ўсимтанинг табиатига боғлиқ (кенг тарқалган кўкрак беzi саратони, кўп сонли миелома).

Ўткир фаза реакцияси

Мазкур ножўя реакция ўзи билан симптомлар мажмуасини ифода этади: тана ҳароратини ошиши, умумий кучсизлик, суяклардаги оғриқ, титраш, гриппга ўхшаш синдром. Одатда Золеост препарати билан инфузиядан кейин ≤ 3 кун оралиғида бошланади. Реакция шунингдек, "гриппга ўхшаш" ёки "дозадан кейинги" симптомлар атамалари билан ҳам қайд этилади. Симптомлар одатда бир неча кундан сўнг ўтиб кетади.

Юрак бўлмалари фибрилляцияси

Постменопаузали остеопорози бўлган аёл пациентларда 3 йил давомида золедрон кислотаси қўлланилган (йилига бир марта 5 мг дозада) битта клиник тадқиқотида юрак бўлмалари фибрилляциясининг умумий тез-тезлиги плацебо гуруҳидаги 1,9% га (3852 дан 75 та) қараганда 2,5% ни (3862 дан 96 та одам) ташкил қилган. Оғир гемодинамик бузилишлар билан кузатиладиган юрак бўлмалари фибрилляциясини ривожланиш тез-тезлиги тегишли равишда золедрон кислотаси ва плацебо учун 1,3% ни (3862 дан 51 та) ва 0,6% ни (3852 дан 22 та) ташкил қилган. Золедрон кислотасининг бошқа клиник тадқиқотларида, жумладан онкологик касалликлари бўлган пациентларда 3-4 ҳафтада 4 мг дозада Золеост препарати қўлланилганда бу каби дисбаланс қайд этилмаган. Постменопаузали остеопорози бўлган пациент аёлларда золедрон кислотаси билан даволаш фониди юрак бўлмалари фибрилляциясининг ривожланиш тез-тезлигини ошиши сабаби мазкур тадқиқотда аниқланмаган.

Гипокальциемия билан боғлиқ бўлган ножўя ҳодисалар

Гипокальциемия- тасдиқланган кўрсатмалар бўйича Золеост препаратини қўллашда муҳим

идентификацияланган хавф ҳисобланади. Ҳам клиник, ҳам постмаркетинг ҳолатларнинг обзориға асосланиб, Золеост препарати билан даволаш, гипокальциемиянинг хабар қилинган ҳодисаси ва юрак аритмиясининг иккиламчи ривожланиши ўртасида алоқа борлигини тасдиқловчи етарлича маълумотлар мавжуд. Бундан ташқари, гипокальциемия ва иккиламчи неврологик ҳодисалар, жумладан тиришишлар, гипоастезия ва тетания ўртасидаги боғлиқлиги тўғрисида маълумотлар мавжуд.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- золедрон кислотасига, бошқа бисфосфонатлар ёки препарат таркибидаги бошқа компонентларга бўлган юқори сезувчанлик;
- эмизиш даврида қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Клиник тадқиқотларида Золеост препарати ўсимталарга қарши препаратлар, диуретиклар (сиртмоқли диуретиклардан ташқари), антибиотиклар ва анальгетиклар билан папаррел равишда қўлланилган. Препаратнинг клиник аҳамиятли ўзаро таъсирлари аниқланмаган. Золеост препарати каби бисфосфонатларни аминогликозидлар, кальцитонин ёки сиртмоқли диуретиклар билан параллел равишда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш тавсия этилади, чунки препаратларнинг бир вақтда қўлланилиши зардобда кальций даражасини керагидан ортиқча узоқ муддатли пасайишига олиб келиши мумкин. Золеост препарати ва бошқа потенциал нефротоксик препаратларни буюришда эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

Даволаш пайтида гипомагниемия ривожланиши эҳтимолига эътибор қаратиш зарур. Золеост препарати ва антиангиоген препаратларни буюришда эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим, чунки ушбу препаратлар бир вақтда қўлланилганида пациентларда жағ остеонекрози тез-тезлигини ошиши кузатилган.

кўп сонли миеломаси бўлган пациентларда Золеост препарати талидомид билан биргаликда қўлланилганида буйракли дисфункциянинг хавфи ошиши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Золеост препаратини юборишдан олдин пациентларнинг, жумладан буйраклар функциясининг бузилиши енгил ва мўътадил бўлган пациентларнинг етарлича гидратацияланганлигига ишонч ҳосил қилиш керак. Юрак етишмовчилигининг ривожланиш хавфи бўлган пациентларда ортиқча гидратацияга йўл қўймаслик керак.

Қон зардобда альбумин, фосфат ва магний, шунингдек зардобда креатинин даражаси бўйича тузатиш билан кальций даражалари каби гиперкальциемия билан боғлиқ стандарт метаболик параметрлар Золеост препарати билан даволаш бошлангандан кейин синчковлик билан текширилиши керак. Гипокальциемия, гипофосфатемия ёки гипомагниемияда қисқа муддатли кўшимча даволаш зарур бўлиши мумкин. Гиперкальциемияси бўлган, даволанишни олмаган пациентлар буйраклар функцияси бузилишининг маълум даражасига эга, шунинг учун буйраклар функциясини синчков мониторинги зарур.

Золеост препарати билан даволанаётган пациентлар, шунингдек, бир вақтнинг ўзида бошқа бисфосфонатларни қўлламасликлари керак. Яқунланмаган остеогенезнинг оғир шакли бўлган катта ёшли пациентларда Золеост препарати қўлланилишининг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

Хатарли ўсимта томонидан чақирилган гиперкальциемияси ва буйраклар ёмонлашиши белгилари бўлган пациентлар шифокор томонидан даволашнинг эҳтимолли хавфи устидан

потенциал фойдасини баҳолашдан олдин синчковлик билан текширилиши керак.

Суякда метастазалари бўлган пациентларни суяк тўқимаси шикастланиши билан боғлиқ симптомларни бартараф этиш учун даволаш тўғрисида қарор қабул қилаётганда, даволашдан бўлган самара 2-3 ойдан кейин бўлишини ҳисобга олиш лозим.

Бисфосфонатларни қўллашда буйрак функциясини ёмонлашиши ҳақида хабарлар ўрин тутган. Буйраклар функцияси бузилиши эҳтимолини оширувчи омиллар дегидратация, аввал мавжуд бўлган буйраклар функциясини бузилиши, Золеост препарати ёки бошқа бисфосфонатларнинг кўп марталик цикллари, шунингдек нефротоксик воситаларни қўллаш ёки инфузияни ҳозирги вақтда тавсия этиладигандан янада қисқароқ вақтда ўтказишни ўз ичига олади. Камида 15 минут давомида 4 мг дозада Золеост препаратини юборишда хавф камайса ҳам, буйраклар функциясининг бузилиши эҳтимолли. Золеост препаратининг бошланғич ёки бир марталик дозаси юборилгандан кейин пациентларда буйрак функциясини буйрак етишмовчилигига ва диализгача ёмонлашиши ҳақида хабар берилган. Бу нарса жуда камдан-кам ҳолларда содир бўлса ҳам, бироқ суяк шикастланиши билан боғлиқ бўлган симптомларни бартараф этиш учун препаратни тавсия этилган дозаларда ҳар доим қабул қилган айрим пациентларда ҳам зардобда креатинин даражасини ошиши кузатилади.

Золеост препаратининг ҳар бир дозасини юборишдан олдин пациентларда қон зардобда креатинин даражасини баҳолаш зарур. Даволаш бошлангандан кейин буйраклар функциясининг бузилиши аҳамиятсиз ёки мўътадил бўлган пациентларга, хатарли ўсимта томонидан чақирилган гиперкальциемияси бўлган пациентлардан ташқари, Золеост препаратининг янада паст дозалари тавсия этилади. Даволаш пайтида буйрак функциясининг ёмонлашиш белгилари бўлган пациентларда препаратни қабул қилишни фақат креатинин даражаси дастлабки қийматидан 10% чегарасидаги қийматига қайтгандагина тиклаш мумкин.

Бисфосфонатларни, жумладан Золеост препаратини буйрак функциясига потенциал таъсири бўлганлиги, хавфсизлиги бўйича кенг клиник маълумотлар ва фармакокинетик маълумотларни йўқлиги сабабли буйрак функциясининг оғир бузилиши бўлган пациентларда (клиник тадқиқотларда хатарли ўсимта томонидан чақирилган гиперкальциемияси бўлган пациентлар учун зардобда креатинин даражаси ≥ 400 мкмоль/л ёки $\geq 4,5$ мг/уз га тўғри келган ва бошқа пациентлар учун тегишли равишда ≥ 265 мкмоль/л ёки ≥ 3 мг/уз зардоб креатинига тўғри келган; фармакокинетик тадқиқотларда < 30 мл/мин креатинин клиренсига тўғри келган) Золеост препаратини қўллаш тавсия этилмайди.

Чекланган клиник маълумотлар эришимлилиги туфайли, ўткир жигар етишмовчилиги бўлган пациентлар учун маълум тавсиялар мавжуд эмас.

Остеонекроз

Чағнинг остеонекрози

Жағ остеонекрози ҳақида асосан бисфосфонатлар, жумладан Золеост препарати билан даволанган онкологик пациентларда хабар берилган.

Фавқулодда тиббий ҳолатлардан ташқари, оғиздаги юмшоқ тўқималарининг очик шикастланишлари битмаган пациентларда даволашни бошлашни ёки даволашнинг янги курсини қолдириш лозим. Бисфосфонатлар билан даволашни бошлашдан олдин хавфнинг ёндош омили бўлган пациентларни тегишли олдини олиш ва фойда/хавф нисбатини индивидуал баҳолаш билан стоматологик кўрикдан ўтказиш лозим. Жағнинг остеонекрозини ривожланиш хавфини баҳолашда қуйидаги хавф омилларини ҳисобга олиш лозим:

- бисфосфонатнинг самарадорлиги (кучли таъсирга эга бирикмалар учун янада юқори

хавф), юборилиш усули (парентерал юборишда янада юқори хавф) ва бисфосфонатнинг кумулятив дозаси;

- саратон, ёндош касалликлар (масалан, камқонлик, коагулопатиялар, инфекция), чекиш;
- ёндош даволаш: кимётерапия, ангиогенез ингибиторлари, бўйин ва бошнинг нур терапияси, кортикостероидлар;

- анамнезда тишларнинг касаллиги, оғиз бўшлиғининг ёмон гигиенаси, парадонт касалликлари, инвазив стоматологик муолажалар (масалан, тишларни олиб ташлаш) ва яхши қўйилмаган протезлар.

Бисфосфонатлар билан даволашни бошлашдан олдин пациентлар оғиз бўшлиғи гигиенасини қўллаб туришлари ва тегишли профилактик санация билан оғиз бўшлиғи кўригидан ўтишлари керак.

Даволаш пайтида ушбу пациентлар, имкон қадар, инвазив стоматологик муолажаларни олдини олишлари керак. Бисфосфонатлар билан даволаш пайтида жағнинг остеонекрози ривожланган айрим пациентларда стоматологик жарроҳлик аҳволини ёмонлаштириши мумкин. Бисфосфонатлар билан даволашни тўхтатиш жағ остеонекрозининг ривожланиш хавфини тушириш ёки туширмаслигини тахмин қилиш учун, стоматологик муолажаларга мухтож пациентлар борасида маълумотлар йўқ. Клиник баҳолашни бераётганда шифокор фойда ва хавфини индивидуал баҳолашга асосланган, ҳар бир пациентни кузатиш режаси бўйича иш юритиши керак.

Бошқа локациядаги остеонекроз

Бисфосфонатлар қўлланилганида, асосан узоқ муддатли даволашда, ташқи эшитиш йўлининг остеонекрози қайд этилган. Ташқи эшитиш йўли остеонекрози ривожланишининг эҳтимолли хавф омиллари стероидлар ва кимёвий терапияни қўллашни ва/ёки инфекция ёки жароҳат каби хавфнинг маҳаллий омилларини ўз ичига олади. Симптомлари, жумладан эшитиш йўлининг сурункали инфекциялари бўлган, бисфосфонатларни олаётган пациентларда ташқи эшитиш йўли остеонекрозини ривожланиш эҳтимолини ҳисобга олиш лозим.

Тос суягининг атипик синишлари

Бисфосфонатлар билан даволашда, асосан остеопротозда узоқ муддатли даволашни олган пациентларда атипик кўстости синишлар ва тос суяги диафизининг синишлари ҳолатлари ҳақида хабар берилган. Кўндаланг ёки қисқа қия синишлар тос суягининг ҳар қандай соҳасида вужудга келиши мумкин, бевосита кичик кўстанда пастроқдаги нуқтадан бошлаш то бевосита мушак усти кенгайишининг юқори нуқтасигача. Бундай синишлар минимал жароҳатли таъсир натижасида ёки унингсиз вужудга келиши мумкин, ва айрим пациентларда тос суягининг тўлиқ синиши ривожланишидан бир неча ҳафта ёки ой олдин тос-сон бўғим соҳасида ёки чов соҳасида оғриқ ҳислари пайдо бўлиши мумкин. Синишлар одатда икки томонлама бўлади; шунинг учун Золеост препарати билан даволанаётган ва тос суяги диафизининг синиши вужудга келган пациентларда шунингдек, иккинчи оёқнинг тос суягини баҳолаш зарур бўлади. Шунингдек, ушбу синишлар ёмон битиши ҳақида хабарлар берилган. Хавф ва зарарнинг индивидуал баҳоланишига асосланиб, тос суягининг атипик синишига шубҳа бўлган пациентларда Золеост препарати билан даволашни тўхтатиш эҳтимолини кўриб чиқиш лозим. Золеост препаратини қабул қилган пациентларда тоснинг атипик синишлари ҳақида хабар берилган, лекин Золеост препарати билан сабаб-натижавий алоқаси аниқланмаган.

Препарат билан даволаш пайтида пациентларга тосдаги, тос-сон бўғимлардаги ёки човдаги ҳар қандай оғриқлар ҳақида хабар беришни тавсия қилиш зарур. Бундай симптомлари бўлган пациентларни тос суягининг тўлиқ бўлмаган синиши мавжудлигига текшириш лозим.

Мушак оғриғи

Постмаркетинг тадқиқотларда Золеост препаратини қабул қилган пациентларда суяклар, бўғимлардаги оғир, айрим ҳолларда ногиронликка олиб келувчи оғриқлар ва/ёки мушаклардаги оғриқлар ҳақида хабар берилган. Даволаш бошлангандан симптомлар бошланишигача бўлган вақт бир кундан бир неча ойгача ўзгариб турган. Кўпгина пациентларда даволаш тўхтатилгандан кейин симптомларнинг яққоллиги камайган. Даволаш худди ўша дори воситаси ёки бошқа бисфосфонат билан тикланганда, пациентларнинг мазкур тоифасида симптомларнинг рецидиви қайд этилган.

Гипокальциемия

Золеост препаратини қабул қилган пациентларда гипокальциемия ҳақида хабар берилган. Оғир гипокальциемияга нисбатан иккиламчи юрак аритмиялари ва неврологик ножўя реакциялар (тиришишлар, тетания, гипостезия) ҳақида хабар берилган. Айрим ҳолларда гипокальциемия ҳаётга хавф туғдириши мумкин.

Оғир гипокальциемияга олиб келадиган синергик самараси бўлиши мумкинлиги туфайли, Золеост препаратини гиперкальциемияни чақирувчи бошқа препаратлар билан биргаликда буюришда эҳтиёткорликка риоя қилиш тавсия этилади ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг). Золеост препаратини қўллашни бошлашдан олдин қонда кальций даражасини аниқлаш ва гипокальциемияни тузатиш лозим. Пациентлар кальций ва D витамини препаратларининг адекват дозасини қабул қилишлари керак.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик

Ҳомиладор аёлларда золедрон кислотасини қўллаш бўйича етарлича маълумотлар мавжуд эмас. *in vivo* тадқиқотларда репродуктив функцияга токсик таъсири аниқланган. Одам учун потенциал хавфи номаълум. Золеост препаратини ҳомиладорлик пайтида қўлламастик керак. Репродуктив ёшдаги аёллар ҳомиладор бўлмаслик зарурати ҳақида огоҳлантирилишлари керак.

Эмизиш даври

Золедрон кислотасини кўкрак сутига кириб бориши номаълум. Эмизиш даврида Золеост препаратини қўллаш мумкин эмас.

Фертилик

in vivo тадқиқотлар скелет мушакларида модда томонидан кальций метаболизмини ингибирланиши билан боғлиқ ҳисобланган кучайтирилган фармакологик самараларни кўрсатди, бу туғруқ атрофи гипокальциемиясига, бисфосфонатларнинг синфли самарасига, дистоцияга ва тадқиқотни эрта тўхтатишга олиб келади. Шундай қилиб, ушбу натижалар золедрон кислотасини одамдаги фертиликка бўлган маълум самарасини аниқлаш имконини бермайди.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Бош айланиши ва уйқучанлик каби ножўя реакциялар автотранспортни бошқариш ва механизмлардан фойдаланиш қобилиятига таъсир кўрсатиши мумкин, шунинг учун, Золеост препаратини қўллашда техникани ҳайдашда ва бошқаришда эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

Дозани ошириб юбориш

Золеост препарати дозасини ошириб юборишда ўткир интоксикация ҳақида чекланган клиник маълумотлар мавжуд.

Симптомлари: препаратни тавсия этилган дозаларидан юқори дозаларда қабул қилаётган пациентлар синчков кузатув остида бўлишлари керак, чунки буйраклар функциясининг бузилиши (жумладан, жигар етишмовчилиги) ва зардоб электролитлари (жумладан,

кальций, фосфор ва магний) даражасининг бузилишлари ҳақида хабар берилган.

Даволаш: клиник аҳамиятли гипокальциемияни кальций глюконати инфузияси билан бартараф этиш мумкин.

Чиқарилиш шакли

5 мл дан препарат бромбутилкаучук пробкалари билан ёпилган ва қалпоқчалар билан қопланган, I турдаги тиниқ шишали флаконларга жойлаштирилади. Резинали материал фторполимер қатлами билан қопланган.

Флакон давлат ва рус тиллардаги тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга картон кутига жойлаштирилади.

Сақлаш шароитлари

25 °C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин!

Яроқлилик муддати

3 йил.

Яроқлилик муддати ўтгандан сўнг қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Савдо маркаси ва рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномаси эгаси

Sprey Medical Ltd., Буюк Британия

Ишлаб чиқарувчи

Synthon Hispania S.L., Испания

Қадоқловчи

Sothema, Марокаш

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили

"Ameliya Pharm Service" МЧЖ,

Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.,

100015, Ойбек кўч., 36, «EAST LINE» БМ.

Тел.: +998 78 150 50 81, +99878 150 50 82;

E-mail: uzdrugsafety@evolet.co.uk