

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ

### по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Золодар

**Международное непатентованное название:** Золедроновая кислота/Zoledronic acid

**Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий.

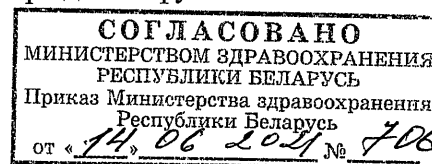
**Описание:** прозрачный бесцветный раствор.

#### **Состав**

1 флакон лекарственного средства содержит:

**активное вещество:** золедроновая кислота (в виде 4,26 мг золедроновой кислоты моногидрата) – 4,00 мг;

**вспомогательные вещества:** маннит (Е421), натрия цитрат (Е331), вода для инъекций.



#### **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA08

#### **Фармакологические свойства.**

##### **Фармакодинамика**

Золедроновая кислота относится к азотсодержащим бисфосфонатам, обладающим избирательным действием на кость. Она является сильным ингибитором остеокластной костной резорбции.

Селективное действие бисфосфонатов на кость связано с их высоким сродством к минерализованной костной ткани. 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 этого, золедроновая кислота оказывает определенное противоопухолевое действие, повышающее эффективность лечения метастатического поражения костей, как показано в доклинических исследованиях:

*In vivo* - ингибирование остеокластической костной резорбции, которое изменяет структуру микрокристаллического матрикса кости, что уменьшает рост опухоли, антиангиогенное действие, противоболевое действие.

*In vitro* - ингибирование остеобластной пролиферации, обладает цитостатическим действием, проапоптотическим действием на клетки опухоли, имеет синергический цитостатический эффект с другими противоопухолевыми лекарственными средствами, антиадгезивное и антиинвазивное действие.

##### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические показатели во время однократных инфузий золедроновой кислоты в течение 5 и 15 минут в дозах 2, 4, 8 и 16 мг у 64 больных с метастазами в кости не зависели от дозы лекарственного средства.

##### **Распределение**

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменные концентрации активного вещества быстро увеличиваются, достигая пика в конце инфузии, потом быстро снижаются до <10% пика через 4 часа и до <1% пика через 24 часа; после этого следует период очень низких концентраций, которые не превышают 0,1% пиковых уровней до второй инфузии лекарственного средства на 28 день.

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.

#### *Метаболизм*

Золедроновая кислота не метаболизируется и выделяется в неизменном виде почками. Золедроновая кислота не ингибирует ферменты системы P<sub>450</sub> человека *in vitro*.

#### *Выведение*

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится трехфазно: быстрое двухфазное выведение из большого круга кровообращения с периодом полувыведения ( $t_{1/2}$ ) альфа 0,24 ч и  $t_{1/2}$  бета 1,87 ч, за которым происходит фаза длительной элиминации с конечным периодом полувыведения  $t_{1/2}$  гамма 146 ч.

Накопление активного вещества в плазме после многократных доз, вводимых каждые 28 дней, не наблюдалось. В течение первых 24 часов 39±16% введенной дозы экскретируется с мочой, тогда как другое количество лекарственного средства в основном связывается с костной тканью. Впоследствии происходит медленное обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системную циркуляцию и ее выведение почками. Общий клиренс лекарственного средства составляет 5,04±2,5 л/час; он не зависит от дозы, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента.

#### *Линейность/нелинейность*

Фармакокинетика золедроновой кислоты не зависит от дозы. Увеличение длительности инфузии с 5 минут до 15 минут приводит к снижению на 30% концентрации золедроновой кислоты в крови в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой зависимости концентрации от времени.

#### *Отдельные группы пациентов*

Наличие ограниченных данных фармакокинетики у детей с тяжелым несовершенным остеогенезом указывает, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей в возрасте от 3 до 17 лет сходная с таковой у взрослых в аналогичных дозах мг/кг. Возраст, масса тела, пол и клиренс креатинина не оказывает влияния на системную экспозицию золедроновой кислоты.

Данные по фармакокинетики золедроновой кислоты у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома P<sub>450</sub> человека и не подвергается биотрансформации, также менее 3% введенной дозы лекарственного средства выводится через кишечник, что дает основания полагать, что функциональное состояние печени не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

У 64 исследуемых онкологических пациентов почечный клиренс золедроновой кислоты коррелировал с КК (клиренсом креатинина) и составлял 75±33% от клиренса креатинина. Среднее значение КК было 84±29 мл/мин (диапазон от 22 до 143 мл/мин). У пациентов с КК 50 мл/мин (почечная недостаточность средней степени тяжести) ожидаемый клиренс золедроновой кислоты составляет 72% от такового у пациентов с КК 84 мл/мин. Данные по фармакокинетики золедроновой кислоты у пациентов с острой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) ограничены. Не рекомендуется применять Золодар у пациентов с острой почечной недостаточностью. Три исследования фармакокинетики у онкологических пациентов с метастазами в кости не выявили влияния пола, расы, возраста (в диапазоне 38-84 лет) и массы тела на общий клиренс золедроновой кислоты.

#### **Показания к применению**

- гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью (при концентрации кальция в сыворотке крови с коррекцией по уровню альбумина  $\geq 12$  мг/дл или 3 ммоль/л);
- метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях и множественной миеломе в комбинации со стандартной противоопухолевой терапией.

#### **Способ применения и дозы**

Золодар должен вводиться только врачами, имеющими опыт внутривенного введения бисфосфонатов.

Золодар нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера.



Золодар необходимо вводить в виде однократной инфузии в течение не менее 15 минут с использованием отдельной инфузионной системы.

Перед введением и после введения Золодара должна быть обеспечена достаточная гидратация пациента.

Перед применением концентрат разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Готовый раствор вводят внутривенно в виде инфузии через систему с установленной стабильной скоростью инфузии; длительность инфузии должна составлять не менее 15 минут.

Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях и множественной миеломе у взрослых и пациентов пожилого возраста назначают 4 мг Золодара в виде инфузии каждые 3-4 недели.

Пациентам также необходимо назначить лекарственные средства кальция перорально в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D в сутки.

Для лечения гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью взрослым пациентам и пациентам пожилого возраста назначают 4 мг Золодара в виде инфузии.

Перед введением и после введения Золодара должна быть обеспечена достаточная гидратация пациента.

#### Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку доступны лишь ограниченные клинические данные, определенные рекомендации по коррекции дозы для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

#### Пациенты с нарушениями функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью. Лечение гиперкальциемии у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек возможно после оценки риска и пользы лечения. Клинический опыт применения лекарственного средства у пациентов с уровнем креатинина сыворотки >400 мкмоль/л или >4,5 мг/дл отсутствует. Пациентам с уровнем креатинина сыворотки <400 мкмоль/л или <4,5 мг/дл коррекции дозы не требуется.

#### Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани и пациентов со злокачественными новообразованиями

В начале лечения Золодаром у пациентов должны быть определены уровень креатинина в сыворотке и КК (рассчитывается из уровня креатинина в сыворотке крови по формуле Кокрофта-Голта). Золодар не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек до начала терапии (КК < 30 мл/мин). Клинические исследования по применению лекарственного средства у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке >265 мкмоль/л или >3,0 мг/дл не проводились.

Пациентам вышеуказанных категорий с КК 30-60 мл/мин, за исключением пациентов с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью с нарушением функции почек легкой или умеренной формы до начала терапии рекомендуются следующие дозы Золодара:

Исходный уровень КК (мл/мин)	Рекомендованная доза Золодара (мг)
>60	4,0
50-60	3,5
40-49	3,3
30-39	3,0

Дозы лекарственного средства были рассчитаны исходя из заданной AUC 0,66 (мг · ч/л) (при КК = 75 мл/мин). Для пациентов с нарушениями функции почек предусматривается уменьшение дозы до такого уровня, при котором достигается такая же AUC, как у пациентов с КК 75 мл/мин.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы Золодара; 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;

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗАщИТЫ И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

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

В клинических исследованиях лечение Золодаром возобновляли в той же дозе, что и до прерывания, после возвращения уровня креатинина к значению в пределах  $10\%$  от начальной величины.

#### *Приготовление уменьшенных доз Золодара*

Доза золедроновой кислоты (мг)	Объем концентрата (мл)
3,5	4,4
3,3	4,1
3,0	3,8

Требуемое количество концентрата необходимо развести в  $100$  мл стерильного  $0,9\%$  раствора натрия хлорида или  $5\%$  раствора глюкозы. Раствор следует готовить в асептических условиях. Готовый раствор для инфузий следует вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее  $15$  минут с использованием отдельной инфузионной системы. Перед применением охлажденного раствора необходимо предварительно отстоять его до достижения комнатной температуры.

#### *Побочное действие*

Наиболее серьезными побочными эффектами у пациентов при применении лекарственного средства по зарегистрированным показаниям являются: анафилактические реакции, побочные эффекты со стороны органа зрения, остеонекроз нижней челюсти, атипичный перелом бедренной кости, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность, реакция острой фазы и гипокальцемия.

Информация о частоте побочных эффектов при применении лекарственного средства в дозе  $4$  мг основывается, главным образом, на данных полученных при проведении длительной терапии. Побочные эффекты, связанные с применением лекарственного средства, подобны тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов, и могут наблюдаться приблизительно у одной трети пациентов. В течение трех дней после введения лекарственного средства часто отмечается острофазная реакция, симптомы которой включают боль в костях, лихорадку, утомляемость, артралгию, миалгию, озноб и артрит с последующим отеком сустава; эти симптомы обычно проходят в течение нескольких дней.

Снижение почечной экскреции кальция очень часто сопровождается резким снижением уровня фосфата в сыворотке крови, которое протекает бессимптомно и не требует лечения. Как правило, уровень кальция в сыворотке крови может упасть до уровня бессимптомной гипокальциемии.

На основании обобщенного анализа плацебо-контролируемых исследований часто сообщалось о тяжелой анемии у пациентов, получающих лекарственное средство.

Побочные реакции классифицированы по частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), и частота неизвестна (частоту установить согласно имеющимся данным невозможно).

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* часто – анемия; нечасто – тромбоцитопения, лейкопения; редко – панцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто – реакции гиперчувствительности; редко – ангионевротический отек.

*Психические расстройства:* нечасто – тревога, нарушение сна; редко – спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений, пониженная чувствительность, гиперестезия, тремор, сонливость; очень редко – судороги, онемение и парестезия (вследствие гипокальциемии).

*Со стороны органов зрения:* часто – конъюнктивит; нечасто – склерит и воспаление глазницы; очень редко – увеит, эписклерит.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто – гипертензия, гипотензия, фибрилляция предсердий, гипотензия, ведущая к синкопальному состоянию или сосудистой не-

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
Республики Беларусь  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

достаточности; редко – брадикардия; очень редко – сердечные аритмии (вследствие гипокальциемии).

*Со стороны системы дыхания, органов грудной клетки и средостения:* нечасто – одышка, кашель, бронхokonстрикция; редко – интерстициальное заболевание легких.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, рвота, анорексия; нечасто – запор, диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – зуд, сыпь (включая эритематозную и макулярную сыпь), повышенная потливость.

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто – боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль; нечасто – остеонекроз челюсти, мышечные судороги.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – почечная недостаточность; нечасто – острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.

*Общие расстройства и нарушения, связанные со способом введения:* часто – лихорадка, гриппоподобный синдром (включая утомляемость, озноб, недомогание и гиперемия); нечасто – астения, периферические отеки, реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, отечность, уплотнение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела, анафилактическая реакция/шок, крапивница; редко – артрит и отечность суставов как симптомы острофазной реакции.

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

*Описание отдельных побочных реакций*

#### Нарушение функции почек

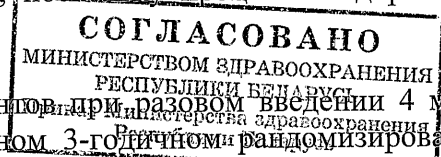
В обобщенном анализе данных по безопасности из регистрационных исследований профилактики симптомов, связанных с поражением костной ткани, у пациентов со злокачественными новообразованиями костной ткани на поздних стадиях наблюдалась следующая частота сообщений о нарушении функции почек, предположительно связанной с применением Золадара: множественная миелома – 3,2 %, рак простаты – 3,1 %, рак молочной железы – 4,3 %, рак легких и другие солидные опухоли – 3,2 %. Факторы, которые могут усугублять нарушение функции почек, включают дегидратацию, ранее существовавшую почечную недостаточность, осуществление множественных циклов введения Золадара или других бисфосфонатов, а также сопутствующее применение нефротоксических лекарственных средств или выполнение менее продолжительных инфузий, чем это рекомендуется. Сообщалось об ухудшении функции почек, прогрессирование до почечной недостаточности и диализа у пациентов первой или разовой дозы 4 мг золедроновой кислоты.

#### Остеонекроз челюсти

Случаи развития остеонекроза (чаще всего челюсти) в основном у онкологических больных, которые принимали бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит, и большинство случаев относятся к онкологическим больным, перенесшим удаление зубов или другие стоматологические операции. Остеонекроз челюсти имеет много подтвержденных факторов риска, включая диагностирование онкологического заболевания, сопутствующее лечение (например, химиотерапия, лучевая терапия, применение кортикостероидов) и наличие других заболеваний (например, анемия, коагулопатия, инфекция, имевшаяся до начала лечения заболевания зубов). Хотя причинно-следственная связь установлена не была, рекомендуется избегать стоматологических операций, поскольку процесс выздоровления может затягиваться.

#### Фибрилляция предсердий

Дисбаланс не наблюдался у онкологических пациентов при разовом введении 4 мг золедроновой кислоты в 3 - 4 недели. Однако в одном 3-годовалом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании по оценке эффективности и безопасности золедроновой кислоты при введении 5 мг один раз в год в сравнении с плацебо в лечении постменопаузального остеопароза (ПМО) общая частота фибрилляции предсердий составила 2,5 % (96 человек из 3862) и 1,9 % (75 человек из 3852) у пациентов, получавших



золедроновую кислоту в дозе 5 мг и плацебо соответственно. Частота серьезных явлений фибрилляции предсердий составила 1,3 % (51 из 3862) и 0,6 % (22 из 3852) у пациентов, получавших золедроновую кислоту 5 мг и плацебо соответственно. Механизм, за счет которого в этом единственном исследовании повышалась частота случаев фибрилляции предсердий, неизвестен.

#### Острофазная реакция

Этот побочный эффект состоит из совокупности симптомов, включая лихорадку, миалгию, головную боль, боль в конечностях, тошноту, рвоту, диарею, артралгию и артрит с последующим отеком сустава. Реакция возникает в течение до трех дней включительно после введения лекарственного средства, реакцию также часто принято называть как «гриппоподобная» реакция или симптомы «после дозирования».

#### Атипичный перелом бедра

Сообщались следующие побочные реакции (редкие): атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости, которые в основном характерны для всех лекарственных средств из класса бисфосфонатов.

#### Нежелательные эффекты, связанные с гипокальциемией

Гипокальциемия является важным идентифицированным риском при применении Золадара. На основании результатов анализа клинических исследований и постмаркетинговых случаев получены данные, свидетельствующие о связи между терапией Золадара, случаями гипокальциемии и последующим развитием сердечной аритмии. Кроме того, существуют свидетельства наличия взаимосвязи между гипокальциемией и вторичными неврологическими явлениями, включая судороги, онемение, тетанию.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Важное значение имеет сообщение о подозреваемых побочных реакциях, возникших после авторизации лекарственного средства, поскольку оно позволяет осуществить постоянный мониторинг соотношения польза/риск. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности по адресу [www.rceth.by](http://www.rceth.by) или заполнить форму на сайте [www.rebpharma.by](http://www.rebpharma.by).

#### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к золедроновой кислоте или любым вспомогательным компонентам, входящим в состав лекарственного средства, а также гиперчувствительность к бисфосфонатам;
- беременность и грудное вскармливание.

#### ***Передозировка***

Клинические данные об острой интоксикации при передозировке не описаны. Пациенты, получающие дозы лекарственного средства, превышающие рекомендованные, должны находиться под тщательным наблюдением. В случае передозировки возможны нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) и нарушения уровней электролитов сыворотки (включая кальций, фосфор и магний). Клинически значимую гипокальциемию можно нейтрализовать инфузией глюконата кальция.

#### ***Меры предосторожности***

Перед введением Золадара 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 лечения Золадаром. При гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомагниемии 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.

После операций на щитовидной железе пациенты в результате относительного гипопаратиреоза могут быть особенно предрасположены к гипокальциемии.

Пациенты с остеолитическими метастазами в кости или множественной миеломой с остеолизом и без гиперкальциемии должны получать адекватное восполнение кальция и витамина D.

Не рекомендуется назначать Золодар пациентам, которые получают лечение золедроновой кислотой в составе других лекарственных средств. Пациенты, получающие терапию Золодаром, также не должны применять другие бисфосфонаты одновременно. Безопасность и эффективность применения Золодара у взрослых пациентов с тяжелой формой незавершенного остеогенеза не установлены.

Несмотря на отсутствие клинических данных, были случаи бронхоспазма у пациентов с астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте, получающих бисфосфонаты.

Пациенты с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, и признаками ухудшения функции почек должны быть тщательно обследованы перед тем, как сделать вывод, преобладает ли потенциальная польза 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.

Существуют данные об ухудшении почечной функции при применении бисфосфонатов.

Факторы, увеличивающие возможность нарушения почечной функции, включают дегидратацию, ранее существующее нарушение функции почек, многократные циклы Золодара или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксических средств или проведение инфузии в более короткое время, чем в настоящее время рекомендуется. Хотя при введении Золодара в дозе 4 мг в течение не менее 15 минут риск уменьшается, ухудшение функции почек возможно. Сообщалось об ухудшении почечной функции, прогрессирующей до почечной недостаточности и диализа у пациентов, после введения начальной или однократной дозы Золодара. Сообщалось о редких случаях повышения уровня креатинина в сыворотке у некоторых пациентов, постоянно принимающих лекарственное средство в рекомендованных дозах для предотвращения возникновения симптомов, связанных с поражением костной ткани.

Перед приемом каждой дозы Золодара 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 Золодара. У пациентов с признаками ухудшения почечной функции во время лечения, прием лекарственного средства можно возобновлять только тогда, когда уровень креатинина вернется к значению в пределах 10% от исходной величины.

Не рекомендуется применение Золодара у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (в клинических исследованиях определено как уровень креатинина в сыворотке  $\geq 400$  мкмоль/л или  $\geq 4,5$  мг/дл для пациентов с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, и креатинин сыворотки  $\geq 265$  мкмоль/л или  $\geq 3$  мг/дл для остальных пациентов соответственно; в фармакокинетических исследованиях определено как КК  $< 30$  мл/мин) из-за потенциального воздействия бисфосфонатов, в том числе золедроновой кислоты, 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.

Случаи развития остеонекроза челюсти преимущественно отмечались у онкологических пациентов, которые принимали бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов получали также химиотерапию и кортикостероиды. Многие имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит. Большинство сообщений касалось пациентов после удаления зуба, с заболеванием пародонта, с местными травмами, включая травмы, вызванные зубными протезами, установленными ненадлежащим образом. Пациенты должны поддерживать гигиену полости рта и пройти обследование полости рта с соответствующей профилактической стоматологией до начала терапии бисфосфонатами. Рекомендовано избегать проведения стоматологических вмешательств, поскольку это может ухудшить состояние пациента с остеонекрозом челюсти, который развился при терапии бисфосфонатами. Отсутствуют данные о снижении риска развития остеонекроза челюсти

в результате прекращения лечения бисфосфонатами, поэтому врач, давая клиническую оценку, должен руководствоваться планом ведения каждого пациента, основанным на индивидуальной оценке пользы риска.

При терапии бисфосфонатами сообщалось о случаях возникновения атипичных подвертельных переломов и переломов диафиза бедренной кости, которые наблюдались главным образом среди 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 надмышцелкового расширения. Эти переломы могут возникнуть в результате минимального травматического воздействия или даже без него, и у некоторых пациентов еще за несколько недель или месяцев до развития полного перелома бедренной кости может возникнуть чувство боли в области тазобедренного сустава или в паховой области. Переломы обычно являются двусторонними; поэтому у пациентов, получающих терапию Золодаром и у которых возник перелом диафиза бедренной кости, необходимо проводить оценку также и противоположной бедренной кости. 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 Золодаром. Несмотря на сообщения об атипичных переломах бедра у пациентов при терапии лекарственным средством, причинно-следственная связь установлена не была.

Во время лечения Золодаром, как и другими бисфосфонатами, пациентов следует информировать о необходимости сообщать врачу, о возникновении боли в области тазобедренного сустава, бедра или паха. При этом каждого подобного пациента необходимо обследовать на предмет неполного перелома бедренной кости.

В постмаркетинговых исследованиях сообщалось об острой, иногда инвалидизирующей боли в костях, суставах и/или мышечной боли у пациентов, которые принимали бисфосфонаты, в том числе и Золодар. 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.

#### *Применение у детей*

Опыт применения лекарственного средства у детей отсутствует, поэтому Золодар не следует применять в педиатрической практике.

#### *Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами*

Данные о влиянии Золодара на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы отсутствуют, но в случае возникновения побочных эффектов со стороны центральной нервной системы следует избегать таких видов деятельности.

#### *Применение при беременности и в период лактации*

Золодар противопоказан в периоды беременности и лактации. Данные о применении золедроновой кислоты для лечения беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск для человека не установлен.

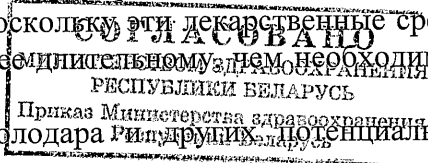
#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном применении с противоопухолевыми лекарственными средствами, диуретиками (за исключением петлевых диуретиков), антибиотиками, анальгетиками клинически значимых взаимодействий не отмечено.

Следует соблюдать осторожность при применении Золодара параллельно с аминогликозидами, кальцитонином или петлевыми диуретиками, поскольку эти лекарственные средства могут оказать аддитивное действие, приводя к более значительному, чем необходимо, снижению уровня кальция в сыворотке.

Следует соблюдать осторожность при назначении Золодара и других потенциально нефротоксических лекарственных средств.

Следует соблюдать осторожность при назначении Золодара и антиангиогенных лекарственных средств, так как при параллельном применении у пациентов наблюдалось увеличение частоты остеонекроза челюсти.





При совместном применении с талидомидом коррекция дозы Золодара не требуется, за исключением пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности на исходном уровне. Одновременное назначение талидомида в дозе 100 мг или 200 мг в сутки с Золодаром не оказывает значительного влияния на фармакокинетику золедроновой кислоты и клиренс креатинина у пациентов с множественной миеломой.

***Условия хранения и срок годности***

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. После разбавления лекарственное средство хранить при температуре от 2°C до 8°C и использовать в течение 24 часов.

***Условия отпуска***

По рецепту врача.

***Упаковка***

5 мл лекарственного средства во флаконе из бесцветного стекла класса I, укупоренном пробкой покрытой ПТФЭ (тефлон) из бромбутилкаучука и обкатанном комбинированным алюминиевым колпачком «флип-офф». На флакон с лекарственным средством наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

***Информация о производителе***

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Риб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смилевичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь