

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**23.08.13 № 752**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/13216/01/01**

**ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**18.05.2016 № 453**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ЗОЛЕНДРАН**  
**(ZOLENDRAN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* zoledronic acid;

1 флакон (5 мл концентрату) містять 4 мг кислоти золедронової безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золедронової моногідрату;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), натрію цитрат дигідрат (Е 331), вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТС М05В А08.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

– Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

– Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

**Протипоказання.**

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

Вагітність або період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.**

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

Перед введенням 4 мг концентрату Золендран розводять у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Готовий розчин для інфузій Золендрану вводять у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хв 1 раз на 3-4 тижні.

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

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

### *Дорослі і пацієнти літнього віку*

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

Пацієнтам також необхідно щоденно приймати препарати кальцію перорально у дозі 500 мг і 400 МО вітаміну D на добу.

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

### Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною

#### *Дорослі і пацієнти літнього віку*

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

#### Порушення функції нирок

##### *Гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною*

Лікування гіперкальціємії (рівень кальцію в сироватці з корекцією по рівню альбуміну  $\geq 12$  мг/дл або 3 ммоль/л), обумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок, можливе після ретельної оцінки ризику застосування препарату та очікуваної користі. Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові  $> 400$  мкмоль/л, або  $> 4,5$  мг/дл, відсутній. Пацієнтам з гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, з рівнем креатиніну в сироватці крові  $< 400$  мкмоль/л, або  $< 4,5$  мг/дл, корекція дози не потрібна. Перед введенням Золендрану слід оцінити рідинний баланс пацієнта і переконатись у тому, що ознаки зневоднення відсутні.

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

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

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

Початковий рівень кліренсу креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза Золендрану (мг)*
$> 60$	4 мг
50-60	3,5 мг*
40-49	3,3 мг*
30-39	3 мг*

\* Дози розраховано з припущенням заданої площі під кривою «концентрація–час» (AUC)=0,66 мг•год/л (кліренс креатиніну 75 мл/хв). Для пацієнтів з порушенням функції нирок передбачається зменшення дози до такого рівня, при якому досягається така AUC, як і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 75 мл/хв.

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози Золендрану, у разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. У ході клінічних досліджень порушення функції нирок було визначено таким чином:

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

Під час клінічних досліджень терапію Золендраном відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня з можливим відхиленням у 10 % від початкової величини. Терапію Золендраном слід відновлювати у тій же дозі, що й до переривання лікування.

#### *Педіатричні популяції*

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

#### Інструкції щодо приготування доз Золендрану

Для внутрішньовенного введення.

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

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

#### Інструкції для приготування менших доз Золендрану

Дози концентрату для розчину для інфузій в мл, які відповідають дозам Золендрану в мг:

– 4,4 мл відповідає 3,5 мг;

– 4,1 мл відповідає 3,3 мг;

– 3,8 мл відповідає 3 мг.

Необхідну кількість рідкого концентрату слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % глюкози для внутрішньовенної інфузії.

#### ***Побічні реакції.***

Протягом 3 днів після застосування Золендрану зазвичай повідомлялося про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгії, міалгії, озноб і артрити з набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.

Найбільш серйозними виявленими побічними реакціями Золендрану були: порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія.

Небажані реакції, пов'язані із застосуванням Золендрану, подібні до тих, про які повідомлялося при застосуванні інших бісфосфонатів, і можуть розвиватися приблизно у третини пацієнтів.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, панцитопенія.

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

*З боку психіки:* розлади сну, занепокоєність, сплутаність свідомості.

*З боку органів зору:* кон'юнктивіти, помутніння зору, склерит, запалення очної ямки, увеїт, епісклерит.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, анорексія, діарея, запор, абдомінальний біль, диспепсія, стоматити, сухість у роті.

*З боку дихальної системи:* диспное, кашель, бронхоконстрикція, рідко – інтерстиціальна хвороба легенів.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* свербіж, висипання (включаючи еритематозні та макулярні висипання), підвищена пітливість.

*З боку кістково-м'язової системи:* біль у кістках, міалгія, артралгія, генералізований біль, м'язові судоми, остеонекроз щелепи (за даними клінічних випробувань з експертизою випадків некрозу щелепи). Оскільки ці повідомлення підлягають впливу факторів, що втручаються, не представляється можливим достовірно встановити причинно-наслідковий зв'язок з дією лікарського засобу)

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

*З боку сечовидільної системи:* ниркові порушення, гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк.

*Загальні порушення і реакції у місці введення препарату:* гарячка, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи), реакції у місці ін'єкції (включаючи біль, подразнення, припухлість, затвердіння), астения, периферичний набряк, біль у грудях, збільшення маси тіла, анафілактичні реакції/шок, кропив'янка, рідко – артрити та набряки суглобів як симптоми гострофазової реакції.

*Лабораторні показники:* гіпофосфатемія, підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові, гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпернатріємія.

#### *Порушення функції нирок*

При застосуванні золендронової кислоти повідомлялося про погіршення функції нирок. За даними, отриманими у ході реєстраційних досліджень золендронової кислоти щодо попередження небажаних явищ, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів з поширеними злоякісними захворюваннями частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними з Золендраном, була такою: у пацієнтів із множинною мієломою – 3,2 %, раком простати – 3,1 %, раком молочної залози – 4,3 %, раком легень та іншими солідними пухлинами – 3,2 %. Фактори, що можуть підвищувати ризик порушення функції нирок, включають дегідратацію, попереднє порушення функції нирок, багаторазові курси лікування золендроновою кислотою або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Повідомлялося про випадки погіршення функції нирок, прогресування ниркової недостатності і виникнення необхідності проведення гемодіалізу при першому або одноразовому застосуванні золендронової кислоти у дозі 4 мг.

#### *Остеонекроз щелепи*

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

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

#### Фібриляція передсердь

У ході рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження, в якому оцінювалася ефективність і безпека золендронової кислоти у пацієнток з постменопаузальним остеопорозом, загальна частота розвитку фібриляції передсердь становила 2,5 % у групі пацієнток, які отримували золендронову кислоту в дозі 5 мг, і 1,9 % у групі плацебо. Причина виникнення підвищеної частоти розвитку фібриляції передсердь невідома.

#### Гострофазові реакції

Ці небажані реакції включають гарячку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею та артралгію, які можуть починатися протягом перших 3 днів після інфузії Золендрану.

#### *Атипові переломи стегнової кістки*

Протягом періоду постреєстраційного маркетингового застосування зрідка повідомлялося про такі реакції: гострі підвертлю та діафізальні переломи стегнової кістки (небажана реакція на бісфосфонати).

#### Побічні реакції, зумовлені гіпокальціємією

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

#### ***Передозування.***

Клінічний досвід терапії гострого передозування золендроновою кислотою обмежений. Відсутні дані про гостру інтоксикацію при застосуванні золендронової кислоти. Повідомлялося про

помилкове застосування золедронової кислоти у дозі до 48 мг. Пацієнтам, яким застосували дозу препарату, що перевищує рекомендовану, слід перебувати під постійним медичним наглядом, оскільки можливе порушення функції нирок (у тому числі ниркова недостатність), зміна електролітного складу сироватки (у тому числі концентрацій кальцію, фосфатів і магнію). У разі виникнення гіпокальціємії показане проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками.

*Лікування:* симптоматична терапія.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

#### Період вагітності

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

#### Годування груддю

Невідомо чи потрапляє золедронна кислота у грудне молоко.

### ***Діти.***

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлені.

### ***Особливості застосування.***

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

Слід уникати гіпергідратації у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності.

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

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

Пацієнти, які отримують терапію Золендраном, не повинні одночасно приймати інші препарати, що містять золедронову кислоту.

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

Слід уникати гіпергідратації у пацієнтів з ризиком розвитку серцевої недостатності.

#### *Порушення функції нирок*

Вирішуючи питання про застосування золедронової кислоти хворим з гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, на тлі порушення функції нирок слід оцінити стан хворого і зробити висновок про те, чи переважає потенційна користь від лікування над ризиком.

Приймаючи рішення про лікування пацієнтів з метастазами в кістки з метою запобігання симптомам, пов'язаним із захворюваннями хребта, слід враховувати, що ефект від застосування препарату починає проявлятися через 2-3 місяці.

Були повідомлення про ниркові дисфункції, пов'язаних із застосуванням бісфосфонатів. Фактори, які збільшують імовірність порушення ниркової функції, включають дегідратацію, раніше існуюче порушення функції нирок, багаторазові цикли застосування золедронової кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії у коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні Золендрану у дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе.

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

Перед прийомом кожної дози Золендрану у пацієнтів необхідно оцінювати рівні креатиніну в сироватці крові. Після початку лікування пацієнтам із метастазами в кістки та жінкам із ранньою стадією раку молочної залози у постменопаузному періоді під час лікування інгібіторами

ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози Золендрани (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, у яких спостерігається погіршення ниркової функції під час лікування, прийом препарату можна відновлювати лише тоді, коли рівень креатиніну повернеться до початкового значення з можливим відхиленням 10 % від початкової величини.

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

#### *Порушення функції печінки*

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

#### *Остеонекроз щелепи*

Остеонекроз щелепи спостерігався переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які одержували бісфосфонати, у тому числі і золендронову кислоту. Багато хто з цих пацієнтів отримували також хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Багато хто з пацієнтів мав ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомієліт.

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

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

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

Під час терапії цим пацієнтам по можливості слід уникати інвазивних стоматологічних процедур. Стоматологічна операція може погіршити стан пацієнтів, у яких під час терапії бісфосфонатами розвинувся остеонекроз щелепи. Відсутні дані, щоб визначити, знижує ризик розвитку остеонекрозу щелепи припинення лікування бісфосфонатами чи ні. Лікар повинен індивідуально для кожного пацієнта визначати користь/ризик.

#### *Кістково-м'язовий біль*

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про сильний біль у кістках, суглобах та/або м'язах у пацієнтів, які застосовують бісфосфонати. Проте такі повідомлення були поодинокими. Ця категорія препаратів включає і золендронову кислоту. Час до початку появи симптомів варіював від одного дня до кількох місяців від початку лікування. У більшості пацієнтів після припинення лікування зменшувалася вираженість симптомів. У цих пацієнтів відзначали рецидив симптомів, якщо лікування відновлювали тим же лікарським засобом або іншим бісфосфонатом.

#### Атиповий перелом стегнової кістки

Атипові підвертлюгові і діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, у першу чергу, у пацієнтів, які отримували тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі у будь-якому місці вздовж стегна від трохи нижче малого вертлюга до трохи вище надвиростків. Такі переломи виникають після мінімальної травми чи без неї, і деякі пацієнти відчувають біль у стегні або паху за кілька тижнів або місяців до виникнення повного перелому стегна. Переломи часто двосторонні, тому другу стегнову

кістку необхідно обстежити у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і які перенесли перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про тривале зрощування таких переломів. Питання про припинення бісфосфонатної терапії пацієнтів з підозрою на атипові переломи стегна вирішують індивідуально, оцінивши ризик і користь.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам необхідно повідомляти лікаря про будь-який біль у тазі, стегні або паху, і кожного пацієнта з такими симптомами слід обстежити на наявність неповного перелому стегнової кістки.

#### Гіпокальціємія

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

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводилися. Але з огляду на побічні реакції препарату, такі як запаморочення та сонливість, під час прийому препарату слід утриматися від керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Під час клінічних досліджень одночасно із золедроновою кислотою часто призначали інші лікарські засоби – протипухлинні препарати, антибіотики, анагетика. Будь-яких клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими в ході досліджень *in vitro*, золедренова кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому P450. Проте спеціальні клінічні дослідження щодо вивчення лікарської взаємодії не проводилися.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і аміноглікозидів, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, унаслідок чого рівень кальцію в сироватці крові може залишатися зниженим довше, ніж потрібно. Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і петльових діуретиків, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, внаслідок чого може виникнути гіпокальціємія. Слід бути обережними при призначенні Золендрану та інших потенційно нефротоксичних препаратів. Слід також мати на увазі можливість розвитку гіпомагніємії протягом лікування.

У пацієнтів із множинною мієломою при внутрішньовенному введенні бісфосфонатів у комбінації з талідомідом клінічно значущих взаємодій не відмічено.

Повідомлялося про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які отримували одночасне лікування Золендраном та антиангіогенними (зменшують кровопостачання пухлини) лікарськими засобами.

#### **Фармакологічні властивості.**

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

Селективна дія бісфосфонатів на кістки базується на їхній високій спорідненості з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібіції остеокластичної активності, на сьогодні не з'ясований. Дослідження на тваринах встановили, що золедренова кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібіції остеокластичної кісткової резорбції, золедренова кислота чинить пряму протипухлинну дію на культивовані клітини мієломи та раку молочної залози людини завдяки інгібіції проліферації клітин та індукції апоптозу. Це вказує на те, що золедренова кислота може мати антиметастатичні властивості.

*In vivo* – інгібіція остеобластної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, що зменшує ріст пухлини, антиангіогенна дія (дія на судини, що призводить до зменшення кровопостачання пухлини), протибольова дія.

*In vitro* – інгібіція остеобластної проліферації, цитостатична дія, проапоптостатична дія на пухлинні клітини, синергічний цитостатичний ефект з іншими протипухлинними ліками, антиадгезивна та антиінвазивна дія.

#### Фармакокінетика.

Дані з фармакокінетики при метастазах у кістці отримані після одноразової і повторних 5- і 15-хвилинних інфузій 2, 4, 8 і 16 мг золедронової кислоти 64 пацієнтам. Фармакокінетичні параметри не залежать від дози препарату.

Після початку інфузії золедронової кислоти плазмові концентрації препарату швидко збільшуються, досягаючи піка наприкінці інфузії, далі відбувається швидке зменшення концентрації на 10 % від пікового значення після 4 годин і на < 1 % від пікового значення після 24 годин з послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не перевищують 0,1 % від піку, до другої інфузії на 28-й день. Золедренова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться в 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напівжиття  $t_{1/2\alpha}=0,24$  години і  $t_{1/2\beta}=1,87$  години і тривала фаза з кінцевим періодом напіввиведення  $t_{1/2\gamma}=146$  годин. Не відзначено кумуляції препарату у плазмі при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедренова кислота не піддається метаболізму і виводиться нирками у незміненому вигляді. Протягом перших 24 годин у сечі виявляється  $39\pm 16$  % введеної дози. Решта препарату в основному зв'язується з кістковою тканиною. Потім поволі відбувається зворотне вивільнення золедронової кислоти з кісткової тканини у системний кровотік і її виведення нирками. Загальний кліренс препарату в організмі становить  $5,04\pm 2,5$  л/год і не залежить від дози препарату, статі, віку, расової приналежності і маси тіла пацієнта. Збільшення часу інфузії з 5 до 15 хв призводить до зменшення концентрації золедронової кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу у плазмі крові (AUC).

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

Дані з фармакокінетики золедронової кислоти у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедренова кислота не інгібує фермент Р 450 людини і не піддається біотрансформації; за даними експериментальних досліджень, проведених на тваринах, з калом виводиться менше 3 % введеної дози, що дає можливість припускати, що стан функції печінки не впливає на фармакокінетику золедронової кислоти.

Нирковий кліренс золедронової кислоти корелює із кліренсом креатиніну, нирковий кліренс становить  $5\pm 33$  % кліренсу креатиніну, що досягав у середньому  $84\pm 29$  мл/хв (діапазон 22-143 мл/хв) у 64 онкологічних пацієнтів, включених у дослідження. Аналіз групи пацієнтів показав, що у пацієнтів із кліренсом креатиніну 20 мл/хв (гостра ниркова недостатність) та 50 мл/хв (середня ниркова недостатність) відносний кліренс золедронової кислоти – 37 % та 72 % відповідно. Однак дані з фармакокінетики у хворих із гострою нирковою недостатністю (<30 мл/хв) обмежені.

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

#### Особливі популяції

##### Діти

Обмежені фармакокінетичні дані щодо дітей з тяжкою формою порушення остеогенезу дають можливість припустити, що фармакокінетика золедронової кислоти у дітей віком від 3 до 17 років аналогічна такій у дорослих при застосуванні в еквівалентних дозах (мг/кг). Вік, маса, стать і кліренс креатиніну, як виявилось, не впливають на системну експозицію золедронової кислоти.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин, вільний від видимих часток.



**Несумісність.**

Концентрат препарату слід розводити у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат Золендрану не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій або інші двовалентні катіони, такими як лактатний розчин Рінгера, і необхідно вводити у вигляді одноразової інфузії з використанням окремої системи для інфузій.

Дослідження зі скляними флаконами, а також кількома типами інфузійних пакетів та інфузійних систем, виготовлених із полівінілхлориду, поліетилену та поліпропілену (попередньо заповнених 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози), показали відсутність несумісності з вищезазначеними пакувальними матеріалами.

**Термін придатності.** 3 роки.

Після розведення в стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду чи 5 % розчині глюкози препарат стабільний протягом 24 годин при температурі зберігання 2-8 °C і 25 °C. Охолоджений розчин перед введенням має набути кімнатної температури.

Після асептичного розведення необхідно використати готовий для застосування препарат негайно.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 5 мл препарату у пластиковому флаконі, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою фліп-оф, що забезпечує контроль першого відкриття. По 1 флакону в картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

Агіла Спешіелтіз Полска, Сп.Зо.о.

Саночеміа Фармасьютіка АГ

**Місцезнаходження.**

вул. Данішевська, 10, Варшава, 03-230, Польща

Ландеггерштрассе 7, 2491 Нойфельд-на-Лайті, Австрія

**Дата останнього перегляду.** 18.05.2016