

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЗОМЕТА®**  
**(ZOMETAR®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* золедроновая кислота;

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

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

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

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

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісною пухлиною.
- Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями (патологічні переломи, компресія хребетного стовбура, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями).
- Запобігання втраті маси кісткової тканини та переломів кісток у жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді при лікуванні інгібіторами ароматази (AIs).

**Протипоказання.**

Вагітність та період годування груддю; гіперчутливість до золедронової кислоти, інших бісфосфонатів або будь-яких компонентів, що входять до складу даного лікарського засобу.

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат застосовують внутрішньовенно.

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Для дорослих та пацієнтів літнього віку зі злоякісними новоутвореннями з ураженням кісток рекомендована доза для профілактики симптомів з боку ураженої кісткової тканини становить 4 мг золедронової кислоти. Концентрат повинен бути розведений у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози і призначається у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хв 1 раз на 3-4 тижні.

Пацієнти також потребують щоденного призначення препаратів кальцію внутрішньо в дозі 500 мг та 400 МО вітаміну D на добу.

Запобігання втраті маси кісткової тканини та переломів кісток у жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді при лікуванні інгібіторами ароматази (AIs).

Для дорослих та пацієнтів літнього віку рекомендована доза при даному показанні становить 4 мг золедронової кислоти 1 раз на 6 місяців. Концентрат повинен бути розведений у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози і призначається у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хвилин.

Пацієнти також потребують щоденного призначення препаратів кальцію внутрішньо в дозі 500 мг та 400 МО вітаміну D на добу.

Лікування гіперкальціємії, пов'язаної зі злоякісною пухлиною.

Для дорослих та людей літнього віку рекомендована доза при гіперкальціємії (рівень кальцію в сироватці з корекцією по рівню альбуміну  $\geq 12$  мг/дл або 3 ммоль/л) становить 4 мг золедронової кислоти. Концентрат повинен бути розведений у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози і призначається при діагностованій гіперкальціємії у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хвилин 1 раз на 3-4 тижні. Перед введенням Зомети слід оцінити рідинний баланс пацієнта і переконатись у тому, що ознаки зневоднення відсутні.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

*Гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісною пухлиною.* Лікування гіперкальціємії у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок можливе лише після оцінки ризику і користі лікування. Клінічний досвід застосування препарату у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці

$>400$  мкмоль/л або  $> 4,5$  мг/дл відсутній. Пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці  $< 400$  мкмоль/л або  $< 4,5$  мг/дл особливий режим дозування не потрібний.

*Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями та запобігання втраті маси кісткової тканини та переломів кісток у жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді при лікуванні інгібіторами ароматази (AIs).*

На початку лікування препаратом Зомета пацієнтів із множинною мієломою або метастатичним ураженням кісток внаслідок солідної пухлини, а також жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді при лікуванні інгібіторами ароматази (AIs) повинні бути визначені рівні креатиніну в сироватці крові та кліренс креатиніну. Зомета не рекомендується пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Клінічні дослідження по застосуванню Зомети не проводилися у пацієнтів з рівнем креатиніну у сироватці, що становив  $> 265$  мкмоль/л або  $> 3,0$  мг/дл.

Пацієнтам вищезазначених категорій при порушенні функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) рекомендуються такі дози Зомети:

Початковий рівень кліренсу креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза препарату Зомета (мг)
60	4
50 - 60	3,5
40 - 49	3,3
30 - 39	3

Дози препарату були розраховані, виходячи із заданої AUC 0,66 (мг•год/л) (КК = 75 мл/хв). Для пацієнтів з порушенням функції нирок передбачається зменшення дози до такого рівня, при якому досягається така AUC, як у пацієнтів з кліренсом креатиніну 75 мл/хв.

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці слід вимірювати перед введенням кожної дози препарату, а лікування слід припинити, якщо функція нирок погіршиться.

У клінічних випробуваннях погіршення функції нирок визначається таким чином:

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

для пацієнтів з ненормальним початковим рівнем креатиніну в сироватці ( $> 1,4$  мг/дл або  $>124$  мкмоль/л) - підвищення показника на 1 мг/дл або 88 мкмоль/л.

Лікування Зометою слід відновлювати у тій самій дозі, що й до переривання лікування.

Інструкції щодо приготування зменшених доз препарату Зомета.

Візьміть відповідний об'єм необхідного рідкого концентрату:

4,4 мл - для дози 3,5 мг

4,1 мл - для дози 3,3 мг

3,8 мл - для дози 3 мг

Взяту кількість рідкого концентрату слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Дозу слід вводити у вигляді разової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хв.

*Перед застосуванням охолодженого розчину необхідно попередньо дати йому відстоятися при кімнатній температурі.*

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції класифіковані за частотою випадків їх проявів: дуже часто ( 1/10), часто ( 1/100, 1/10), іноді ( 1/1000, 1/100), рідко ( 1/10000, 1/1000), дуже рідко ( 1/10000), включаючи окремі повідомлення.

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

З боку нервової системи: часто - головний біль; іноді - запаморочення, парестезії, смакові розлади, гіпостезія, гіперстезія, тремор.

Психічні розлади: іноді - занепокоєння, порушення сну; рідко - сплутаність свідомості.

З боку органу зору: часто - кон'юнктивіти; іноді - помутніння зору; дуже рідко - увеїт, епісклерит.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто - нудота, блювання, анорексія; іноді - діарея, запор, абдомінальний біль, диспепсія, стоматити, сухість у роті.

З боку дихальної системи: іноді - диспное, кашель.

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

З боку кістково-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: часто - біль у кістках, міалгія, артралгія, генералізований біль; іноді - м'язові судоми.

З боку серцево-судинної системи: іноді – артеріальна гіпертензія, гіпотензія; рідко - брадикардія.

З боку нирок та сечовивідної системи: часто – порушення функції нирок; іноді - гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія.

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

Загальні порушення і реакції у місці введення препарату: часто - пропасниця, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи крові до обличчя); рідко - астенія, периферичний набряк, реакції у місці ін'єкції (включаючи біль, подразнення, припухлість, затвердіння), біль у грудях, збільшення маси тіла.

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

*Постмаркетингові спостереження.* Про випадки остеонекрозу (переважно щелеп) повідомлялося переважно у хворих на рак, яких лікували бісфосфонатами, у тому числі препаратом Зомета (рідкісні випадки). У більшості цих пацієнтів були ознаки місцевої інфекції, у тому числі остеомієліт, і більшість повідомлень стосувалося хворих на рак, у яких ускладнення розвивались після видалення зубів або інших стоматологічних хірургічних операцій. Остеонекроз щелеп був спричинений багатьма добре відомими факторами ризику, у тому числі діагностованим раком, супутньою терапією (хіміотерапія, радіотерапія, кортикостероїди) та супутніми захворюваннями (анемія, коагулопатія, інфекції, що передують захворюванням ротової порожнини). Хоча причинний зв'язок не був установлений, краще уникати стоматологічних хірургічних втручань, оскільки одужання може бути дуже тривалим.. У дуже рідкісних випадках артеріальна гіпотензія призводила до непритомності або судинної недостатності, переважно у пацієнтів з факторами ризику.

### **Передозування.**

Відсутні дані про гостру інтоксикацію при застосуванні Зомети. Необхідно з особливою увагою

спостерігати за пацієнтами, які одержують дози, що перевищують рекомендовані. У разі клінічно значущої гіпокальціємії зворотний ефект може бути досягнутий інфузією глюконату кальцію.

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

Препарат протипоказаний в період вагітності та годування груддю.

### ***Діти.***

Досвід застосування препарату у дітей відсутній, тому препарат не слід застосовувати в педіатричній практиці.

### ***Особливості застосування.***

До призначення препарату Зомета пацієнти повинні бути обстежені, щоб гарантувати, що вони відповідно гідратовані.

Стандартні метаболічні параметри, пов'язані з гіперкальціємією, такі як рівні кальцію, фосфату і магнію, а також креатиніну в сироватці, повинні бути ретельно перевірені після початку терапії препаратом Зомета. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може знадобитися короткочасна додаткова терапія. Не ліковані пацієнти з гіперкальціємією мають деякий ступінь порушення функції нирок, тому необхідно ретельно проводити моніторинг показників функції нирок.

Пацієнти з гіперкальціємією, що індукована пухлиною, та ознаками погіршення функції нирок повинні бути ретельно обстежені перед тим, як зробити висновок чи переважає потенційна користь тривалого лікування препаратом Зомета можливий ризик.

При прийнятті рішення про лікування пацієнтів із метастазами в кістки, з метою запобігання симптомом, пов'язаним з хребтом, слід враховувати, що початок ефекту лікування настає через 2 - 3 місяці.

Були повідомлення щодо ниркових дисфункцій, пов'язаних із застосуванням бісфосфонатів. Фактори, які збільшують можливість порушення ниркової функції, включають дегідратацію, раніше існуюче порушення функції нирок, багаторазові цикли Зомети або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії в коротший термін, ніж було рекомендовано дотепер. Хоча при введенні Зомети в дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці спостерігається також у деяких пацієнтів, які постійно приймають препарат в рекомендованих дозах для запобігання виникнення симптомів з боку хребта.

Перед прийомом кожної дози Зомети у пацієнтів необхідно оцінювати рівні креатиніну в сироватці крові. Після початку лікування пацієнтам із метастазами в кістки та жінкам з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) при запобіганні втраті маси кісткової тканини та переломів кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози Зомети (дивись таблицю в розділі «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів, в яких спостерігаються ознаки погіршення ниркової функції під час лікування, прийом препарату можна відновлювати лише тоді, коли рівень креатиніну повернеться до початкового значення в межах 10 % від початкової величини.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі Зомети, на функцію нирок, відсутність розгорнутих даних з клінічної безпеки у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (в клінічних випробуваннях визначається як креатинін сироватки > 400 мкмоль/л або > 4,5 мг/дл для пацієнтів з гіперкальціємією, що індукована пухлиною, та креатинін сироватки більше 265 мкмоль/л або > 3 мг/дл для пацієнтів з метастазами в кістки та у жінок з ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузальному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) при запобіганні втраті маси кісткової тканини та переломів кісток відповідно) на початку і лише обмеженими фармакокінетичними даними у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю на початку (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), застосування Зомети у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Оскільки доступні лише обмежені клінічні дані у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, ніякі певні рекомендації не можуть бути зроблені для цієї категорії пацієнтів.

Слід уникати гіпергідратації у пацієнтів з ризиком розвитку серцевої недостатності.

Повідомлялося про остеонекроз щелепи в онкологічних хворих, лікування яких включало бісфосфонати. Більшість пацієнтів також отримували хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами типу видалення зуба. Багато хто мав ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомиєліт.

У пацієнтів із супутніми факторами ризику (наприклад, рак, хіміотерапія, кортикостероїди, недостатня гігієна порожнини рота) до початку лікування бісфосфонатами повинно проводитися обстеження ротової порожнини з відповідною профілактичною стоматологією.

Під час лікування дані пацієнти повинні, по можливості, уникати інвазивних стоматологічних процедур. У пацієнтів, у яких під час терапії бісфосфонатами розвинувся остеонекроз щелепи, стоматологічна операція може погіршити стан. Для пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, немає даних, які дають можливість припустити, чи зменшить ризик остеопорозу щелепи припинення лікування бісфосфонатами. Рішення лікаря повинно керуватися планом ведення кожного пацієнта на основі індивідуальної оцінки користі і ризику.

У постмаркетингових дослідженнях для пацієнтів, які приймали бісфосфонати, в тому числі і Зомету, повідомлялося про сильний, а інколи інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м'язах. Однак такі повідомлення були поодинокими. Час появи симптомів займає від одного дня до кількох місяців після початку лікування. У більшості пацієнтів симптоми послаблювались після припинення лікування. В даній категорії пацієнтів симптоми поверталися після відновлення лікування тим самим препаратом або іншим бісфосфонатом.

Оскільки препарат Зомета містить ту ж саму активну речовину (золедронову кислоту), що й препарат Акласта, не рекомендовано призначати Акласту пацієнтам, які отримують лікування препаратом Зомета.

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

Дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати зі складними механізмами не проводилися, але у випадку появи побічних ефектів з боку ЦНС слід уникати таких видів діяльності.

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

При проведенні клінічних досліджень препарат Зомета призначався паралельно з протипухлинними препаратами, діуретиками, антибіотиками і анальгетиками. Не було виявлено клінічних ефектів, які могли б вказувати на взаємодію препаратів. Золедронову кислоту не виявляє помітного зв'язування з білками плазми та не інгібує ензим Р450 людини *in vitro*, однак за належною формою клінічне дослідження взаємодії препаратів не проводилося. Рекоменується з особливою обережністю призначати бісфосфонати, такі як Зомета, паралельно з аміноглікозидами, оскільки одночасне застосування препаратів може призводити до більш тривалого, ніж необхідно, зниження рівня кальцію в сироватці. Треба бути обережними при призначенні Зомети та інших потенційно нефротоксичних препаратів. Слід також мати на увазі можливість розвитку гіпомагніємії при застосуванні препарату. У хворих на мієлому ризик дисфункції нирок може підвищуватися, коли внутрішньовенні бісфосфонати типу Зомета застосовуються разом з талідомідом.

### **Фармакологічні властивості.**

#### ***Фармакодинаміка.***

Золедронову кислоту належить до класу бісфосфонатів, що специфічним чином діють на кісткову тканину. Вона є потужним інгібітором остеокластичної кісткової резорбції.

Селективна дія бісфосфонатів на кістки базується на їхній високій спорідненості з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібування остеокластичної активності, на сьогодні не з'ясований. У дослідженнях на тваринах було встановлено, що золедронову

кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібування остеокластної кісткової резорбції, золедренова кислота має певні протипухлинні властивості, які підвищують ефективність лікування метастатичного ураження кісток.

*In vivo* - інгібування остеобластної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, що зменшує пухлинний ріст, антиангіогенну дію, протибольову дію.

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

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні показники під час одноразових 5- і 15-хвилинних інфузій 2, 4, 8, і 16 мг золедренової кислоти у 64 пацієнтів із метастазами в кістках не залежали від дози.

Після початку інфузії золедренової кислоти, плазмові концентрації препарату швидко зростали, досягаючи піка наприкінці періоду інфузії, потім швидко знижувалися до < 10 % піка через 4 години і < 1 % піка - через 24 години з подальшим тривалим періодом дуже низьких концентрацій, які не перевищують 0,1 % піка до другої інфузії препарату на 28-й день.

Внутрішньовенно введена золедренова кислота виводиться трифазово: швидке двофазове виведення з великого кола кровообігу, з періодом напіввиведення  $t_{1/2}$  альфа 0,24 і  $t_{1/2}$  бета 1,87 години, за яким відбувається фаза тривалої елімінації з кінцевим періодом напіввиведення  $t_{1/2}$  гама 146 годин. Після застосування багаторазових доз даного препарату, введеного кожні 28 днів, накопичення його в плазмі не спостерігалось. Золедренова кислота не метаболізується і виділяється в незміненому вигляді нирками. Протягом перших 24 годин 39 - 16 % введеної дози виводиться з сечею, у той час як залишок переважно зв'язується з кістковою тканиною. З кісткової тканини залишки дози повільно повертаються до системної циркуляції і виводяться нирками. Загальний кліренс становить 5,04 - 2,5 л/год і не залежить від дози, на нього також не впливають стать, вік, раса та маса тіла. Збільшення часу інфузії з 5 до 15 хв веде до 30 % зменшення концентрації золедренової кислоти у кінці інфузії, але не має впливу на криву концентрації.

Відсутні дані щодо фармакокінетики золедренової кислоти у хворих з гіперкальціємією, а також у пацієнтів з печінковою недостатністю. Золедренова кислота не інгібує ензим P450 людини *in vitro*, не підлягає біотрансформації, за даними експериментальних досліджень

< 3 % введеної дози виводиться з фекаліями, даючи підставу думати, що функціональний стан печінки суттєво не впливає на фармакокінетику золедренової кислоти.

Золедренова кислота не має спорідненості з клітинними компонентами крові, її зв'язування з білками плазми досить низьке (приблизно 56 %) і не залежить від концентрації золедренової кислоти у сироватці.

Нирковий кліренс золедренової кислоти корелює з кліренсом креатиніну, нирковий кліренс відображає  $75 \pm 33$  % кліренсу креатиніну. Аналіз популяції показав, що у пацієнтів з кліренсом креатиніну 20 мл/хв (гостра ниркова недостатність) або 50 мл/хв (середня ниркова недостатність) відносний кліренс золедренової кислоти - 37 % або 72% відповідно. Однак дані з фармакокінетики у хворих з гострою нирковою недостатністю (< 30 мл/хв) обмежені.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин.

#### **Несумісність.**

З метою запобігання несумісності, концентрат препарату Зомета підлягає розведенню в стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Препарат не слід змішувати з розчинами, які містять кальцій, наприклад, розчином Рінгера.

У дослідженнях 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), показано відсутність несумісності з

вищезазначеними пакувальними матеріалами.

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

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

Після розведення в стерильному фізіологічному розчині чи 5 % розчині глюкози препарат стабільний протягом 24 годин при температурі 2-8 °С.

Після асептичного розведення необхідно використовувати готовий до застосування продукт негайно.

**Упаковка.**

Концентрат для приготування розчину для інфузій (4 мг/5 мл) по 5 мл у флаконі № 1.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія для Новартіс Фарма АГ, Швейцарія.

**Місцезнаходження.**

Шаффхаусерштрассе СН-4332, Штейн, Швейцарія.