

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Тауарлар мен көрсетілетін  
қызметтердің сапасы мен  
қауіпсіздігін бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2019 ж. «30» желтоқсан  
№N025739 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық  
Золекс**

**Саудалық атауы**  
Золекс

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Золедрон қышқылы

**Дәрілік түрі**  
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 4 мг/5 мл концентрат

**Құрамы**  
1 миллилитр препаратта, миллиграмммен алғанда:  
*белсенді зат* – золедрон қышқылы моногидраты, 0,85 мг (0,8 мг золедрон қышқылына баламалы),  
*қосымша заттар*: маннитол, натрий цитраты, инъекцияға арналған су.

**Сипаттамасы**  
Мөлдір түссіз ерітінді

**Фармакотерапиялық тобы**  
Сүйек-бұлшықет жүйесі. Сүйек ауруларын емдеуге арналған препараттар. Сүйектің құрылымы мен минералдануына әсер ететін препараттар. Бисфосфонаттар. Золедрон қышқылы.  
АТХ коды M05BA08

**Фармакологиялық қасиеттері**  
**Фармакокинетикасы**

Фармакокинетикалық параметрлері дозаға тәуелді емес. Инфузияны бастағаннан кейін қан плазмасындағы концентрациясы тез артып, инфузия соңында  $C_{\max}$  жетеді, әрі қарай 4 сағаттан соң концентрациялары 10%-ға және 24 сағаттан соң  $C_{\max}$ -ның 1%-дан азырағына, әрі қарай ұзақ кезеңмен 28-ші күнгі қайталанған инфузияға дейін  $C_{\max}$ -ның 0.1%-дан аспайтын төмен

концентрацияларына тез азаяды. Плазма ақуыздарымен байланысы – 56%. Метаболизмге ұшырамайды. Бүйрек арқылы өзгермеген күйінде 3 кезеңмен шығарылады: 1 және 2 фазалар – золедрон қышқылының жүйелік қан ағынынан жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ), сәйкесінше, 0.24 сағ. және 1.87 сағ. құрайтын тез шығарылуы және 3 фаза –  $T_{1/2}$  146 сағ. құрайтын ұзақ шығарылуы. Әрбір 28 күн сайын қайталап енгізгенде препараттың жиналып қалуы байқалған жоқ. Алғашқы 24 сағат ішінде несептен 23-55%-ы табылады. Золедрон қышқылының қалған мөлшері сүйек тінімен байланысады, содан кейін жүйелік қан ағысына оның баяу кері босап шығуы және бүйрек арқылы шығарылуы жүреді; нәжіспен бірге 3%-дан азы шығарылады. Жалпы плазмалық клиренсі – сағатына 2.54-7.54 л., золедрон қышқылының дозасына, пациенттің жынысына, жасына, нәсілдік тегіне және дене салмағына тәуелді емес. Инфузия ұзақтығының 5-тен 15 минутқа дейін артуы инфузия соңында золедрон қышқылы концентрациясының 30%-ға азаюына әкеледі, бірақ «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданға (AUC) ықпалын тигізбейді. Бүйрек клиренсі креатинин клиренсімен (КК) өзара оң байланысады және орта есеппен 55-113% құрайтын КК-нің 42-108%-ын құрайды. Бүйрек функциясының ауыр (КК минутына 20 мл-ден азырақ) және орташа (КК минутына 20-дан 50 мл-ге дейін) жеткіліксіздігінде золедрон қышқылының клиренсі, КК 84 мл/мин болатын пациенттерде золедрон қышқылы клиренсі мәнінің, сәйкесінше, 37 және 72%-ын құрайды.

#### ***Фармакодинамикасы***

Золедрон қышқылы сүйек тініне іріктеп әсер ететін бисфосфонаттарға жатады. Сүйек тінінің шамадан тыс резорбциясын, остеокластарға әсерін азайтады. Остеокластардың белсенділігін тежеуді қамтамасыз ететін дәл механизмі күні бүгінге дейін анықталған жоқ. Золедрон қышқылы сүйектің түзілуіне, минералдануына және механикалық қасиеттеріне жағымсыз әсерін тигізбейді.

Қатерлі ісіктермен индукцияланған гиперкальциемиясы бар пациенттерде золедрон қышқылының бір реттік инфузиясы қан сарысуындағы кальций мен фосфор концентрацияларының төмендеуімен және кальций мен фосфордың несеппен экскрециясының ұлғаюымен қатар жүреді.

Қатерлі жаңа түзілімдерде және сүйек метастаздарында гиперкальциемияның дамуының негізгі патофизиологиялық механизмі сүйек тіндері резорбциясының жоғарылауына әкелетін остеокластардың аса жоғары белсенділігі болып табылады. Сүйек резорбциясы салдарынан қандағы кальцийдің шамадан тыс босап шығуы полиурияларға және үдемелі дегидратациямен және шумақтық сүзілу жылдамдығының төмендеуімен қатар жүретін, асқазан-ішек жолы (АІЖ) тарапынан бұзылуларына әкеледі, ол өз кезегінде кальцийдің бүйректе кері сіңуінің артуына әкеледі, жүйелік гиперкальциемияны өршітеді және «зиянды тұйық шеңбер» жасайды. Сүйек тінінің шамадан тыс резорбциясының басылуы және сұйықтықтың адекватты түсуін қамтамасыз ету қатерлі жаңа түзілімдерден туындаған гиперкальциемияны емдеуге қажетті жағдайлар болып табылады.

Гиперкальциемияның дамуындағы патофизиологиялық механизм бойынша, қатерлі жаңа түзілімдерден туындаған гиперкальциемиясы бар пациенттер екі топқа бөлінуі мүмкін: гуморальді гиперкальциемиясы бар пациенттер және сүйек тініне ісіктердің инвазиясы салдарынан гиперкальциемиясы бар пациенттер. Гуморальді гиперкальциемияда остеокластардың белсенділенуі және сүйек резорбциясының стимуляциясы ісік жасушаларымен өндірілетін және қан ағысына түсетін паратиреоидты гормонмен байланысқан протеин сияқты факторлармен жүзеге асырылады. Гуморальді гиперкальциемия, әдеттегідей, өкпенің, бастың және мойынның сквамозды-жасушалық қатерлі жаңа түзілімдерінде немесе бүйрек-жасушалық карцинома немесе аналық бездің обыры сияқты несеп-жыныс жүйесінің ісіктерінде дамиды. Бұл пациенттерде сүйек метастаздары жоқ болуы немесе барынша өте аз болуы мүмкін.

Сүйек тіндеріне ісік жасушаларының таралған инвазиясында олармен сүйектің остеокластық резорбциясын белсенділендіретін, жергілікті эсер ететін заттар өндіріледі, бұл сондай-ақ гиперкальциемияның дамуына әкеледі. Жергілікті-жанана түрдегі гиперкальциемиямен қатар жүретін жаңа түзілімдерге, әдеттегідей, кеуде обыры және көптеген миелома жатады.

Ионизацияланған кальцийді анықтаудың орнына альбумин деңгейіне түзетілген қан сарысуындағы кальций концентрациясының (түзетілген сарысулық кальций (ТСК)) жалпы көрсеткіші жиі пайдаланылады. Осы есептеулерді жүргізу үшін бірнеше номограммалар бар.

### **Қолданылуы**

- қатерлі ісіктермен индукцияланған гиперкальциемияда (ТСК концентрациясы кем дегенде 12 мг/дл немесе 3 ммоль/л)

- қатерлі тығыз ісіктерде сүйектің метастаздық зақымдануында және миелома ауруында (патологиялық сынулар, жұлын-ми компрессиясы, ісік себепші болған гиперкальциемия қаупін төмендету, және сәулелік емдеу жүргізу қажеттілігін азайту үшін).

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

*Қатерлі ісікпен байланысты гиперкальциемияны емдеу*

*Ересектер және егде жастағы пациенттер*

Гиперкальциемияда (кальций концентрациясы альбуминнің  $> 12$  мг/дл немесе 3 ммоль/л деңгейлері бойынша түзетілген) препараттың ұсынылатын дозасы инфузияға арналған (100 мл 0,9% натрий хлориді немесе 5% глюкоза ерітіндісімен) ерітіндімен сұйылтылған 4 мг құрайды, ол вена ішіне бір реттік кем дегенде 15 минуттық инфузия түрінде тағайындалады.

Золекс препаратын енгізгенге дейін пациенттің гидратациясына баға беру керек. Инфузияны пациенттің талапқа сай гидратациясы жағдайында жүргізеді.

*Сүйекке метастазымен қатар жүретін қатерлі жаңа түзілімдері бар*

*пациенттерде сүйек тінінің патологиясымен (патологиялық сынулар, омыртқа бағаны компрессиясы, сүйектерге хирургиялық араласымнан және сәулелік емнен кейінгі асқынулар, ісікпен индукцияланған гиперкальциемия) байланысты симптомдардың профилактикасы*

*Ересектер және егде жастағы пациенттер*

Ұсынылатын доза – 4 мг Золекс препараты. Концентрат 100 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде немесе 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтылуы тиіс. Әрбір 3-4 апта сайын вена ішіне кем дегенде 15 минуттық инфузия түрінде тағайындалады.

Пациенттер сондай-ақ күнделікті қандай да болсын кальций препаратының 500 мг дозасын және 400 ХБ Д дәруменін қабылдауы тиіс.

*Пременопауза кезеңіндегі әйелдерде сүт безінің ерте сатысындағы гормонға тәуелді рецептор-оң обырын (СБРО) гонадотропин-рилизинг гормон агонистерін қоса, гормональді еммен бірге адъювантты түрде емдеу*

Ұсынылатын доза – әрбір 6 ай сайын вена ішіне инфузия түрінде 4 мг Золекс препараты.

Пациенттер сондай-ақ күнделікті қандай да болсын кальций препаратының 500 мг дозасын және 400 ХБ Д дәруменін қабылдауы тиіс.

*Ароматаза тежегіштерімен ем қабылдап жүрген, сүт безінің ерте сатысындағы обыры бар, постменопауза кезеңіндегі әйелдерде сүйек сынуларының және сүйек тіні резорбциясының профилактикасы*

*Ересектер және егде жастағы пациенттер*

Ұсынылатын доза – әрбір 6 ай сайын 4 мг Золекс препараты. Концентрат 100 мл 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде немесе 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтылуы тиіс. Вена ішіне кем дегенде 15 минуттық инфузия түрінде тағайындалады.

Пациенттер сондай-ақ күнделікті қандай да болсын кальций препаратының 500 мг дозасын және 400 ХБ Д дәруменін қабылдауы тиіс.

*Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде қолдану*

*Қатерлі ісіктен туындаған гиперкальциемия кезіндегі бүйрек функциясының жеткіліксіздігі*

Бүйрек функциясының айқын жеткіліксіздігі бар пациенттерде қатерлі ісіктен туындаған гиперкальциемияны Золекс препаратымен емдеуді тек осы емнің қаупі мен пайдасына баға берілгеннен кейін ғана тағайындау керек. Қатерлі ісіктен туындаған гиперкальциемиясы бар, сарысудағы креатинин деңгейі < 400 мкмоль/л немесе < 4,5 мг/дл. пациенттерде дозаны түзетудің қажеттілігі жоқ.

*Сүйектің зақымдануымен бірге асқынған қатерлі жаңа түзілімдері бар пациенттерде сүйек тінінің патологиясымен байланысты симптомдардың профилактикасы кезіндегі және ароматаза тежегіштерімен ем қабылдап жүрген, сүт безінің ерте сатысындағы обыры бар, постменопауза кезеңіндегі әйелдерде сүйек сынуларының және резорбциясының профилактикасы кезіндегі бүйрек функциясының жеткіліксіздігі*

Көптеген миеломасы бар немесе тығыз ісік кезінде сүйектің метастаздық зақымдануы бар пациенттерге, сондай-ақ ароматаза тежегіштерімен ем

қабылдап жүрген, сүт безінің ерте сатыдағы обыры бар постменопаузадағы әйелдерге ем жүргізуді бастар алдында сарысудағы креатинин деңгейін және креатинин клиренсін анықтап алу керек. Креатинин клиренсін Кокрофт-Голт формуласы бойынша сарысудағы креатинин деңгейінің негізінде есептейді. Золекс емдеуді бастағанға дейін креатинин клиренсі < 30 мл/мин болған, бүйрек функциясының айқын жеткіліксіздігі бар пациенттерге ұсынылмайды. Сүйегінде метастаза бар пациенттерді және ароматаза тежегіштерімен ем қабылдап жүрген, сүт безінің ерте сатыдағы обыры бар, постменопаузадағы әйелдерді Золекс препаратымен емдеуді бастағанға дейін (анықталатын креатинин клиренсі 30-60 мл/мин).

Емдеуді бастағаннан кейін қан сарысуындағы креатинин деңгейін Золекс препаратының әрбір дозасын енгізер алдында өлшеу қажет. Бүйрек функциясы бұзылған кезде емдеуді тоқтату керек.

### **Жағымсыз әсерлері**

Жағымсыз әсерлері ағзалар жүйесінің класына және MedDRA жиілігі санатына сәйкес берілген. Жиілік санаттары былайша белгіленеді: өте жиі ( $\geq 1/10$ ); жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $<1/10$  дейін); жиі емес ( $\geq 1/1,000$ -нан  $<1/100$  дейін); сирек ( $\geq 1/10,000$ -нан  $<1/1,000$  дейін); өте сирек ( $<1/10,000$ ); белгісіз (қолда бар деректер негізінде баға беру мүмкін емес).

<b><i>Қан тұзу ағзалары тарапынан:</i></b>	
Жиі	Анемия
Жиі емес	Тромбоцитопения, лейкопения
Сирек	Панцитопения
<b><i>Иммундық жүйе тарапынан:</i></b>	
Жиі емес	Жоғары сезімталдық реакциялары
Сирек	Ангионевроздық ісіну
<b><i>Психика тарапынан:</i></b>	
Жиі емес	Мазасыздық, ұйқының бұзылуы
Сирек	Сананың шатасуы
<b><i>Жүйке жүйесі тарапынан:</i></b>	
Жиі	Бас ауыру
Жиі емес	Бас айналу, парестезия, дисгевзия, гипоэстезия, гиперестезия, тремор, ұйқышылдық
Өте сирек	Құрысулар, гипоэстезия және тетания (гипокальциемияға қатысты салдарлары)
<b><i>Көру мүшелері тарапынан:</i></b>	
Жиі	Конъюнктивит
Жиі емес	Көрудің бұлыңғырлануы, склерит және орбиталды қабыну
Сирек	Увеит
Өте сирек	Эписклерит
<b><i>Жүрек-қан тамыр жүйесі тарапынан:</i></b>	
Жиі емес	Артериялық гипертензия, гипотензия, жыпылықтағыш аритмия, естен тануға немесе қан айналымына әкететін

	гипотензия
Сирек	Брадикардия, жүрек аритмиясы (гипокальциемияға қатысты салдарлары)
<b>Тыныс алу жүйесі тарапынан:</b>	
Жиі емес	Ентігу, жөтел, бронхтың түйілуі
Сирек	Өкпенің интерстициальді ауруы
<b>АІЖ тарапынан:</b>	
Жиі	Жүректің айнуы, құсу, тәбеттің төмендеуі
Жиі емес	Диарея, іш қатулар, іштің ауыруы, диспепсия, стоматит, ауыз ішінің құрғауы
<b>Тері және теріасты тіндері тарапынан:</b>	
Жиі емес	Қышыну, бөртпе (соның ішінде эритематоздық және макулярлық бөртпе), қатты терлеу
<b>Сүйек-бұлшықет жүйесі және дәнекер тіндері тарапынан:</b>	
Жиі	Сүйектердің ауыруы, миалгия, артралгия, жайылған ауыру
Жиі емес	Бұлшықет спазмдары, жақ остеонекрозы
Өте сирек	Сыртқы есту жолының остеонекрозы (бисфосфонаттар класының жағымсыз реакциясы) және санды қоса, басқа да анатомиялық аймақтар
<b>Бүйрек және несеп шығару жүйесі тарапынан:</b>	
Жиі	Бүйректік бұзылулар
Жиі емес	Бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі, гематурия, протеинурия
Сирек	Жүре пайда болған Фанкони синдромы
<b>Жалпы бұзылулар және препаратты енгізген жерде реакциялар:</b>	
Жиі	Қызба, тұмау тәріздес жағдай (шаршауды, суықтауды, дәмкәстікті және қан кернеулерді қоса)
Жиі емес	Астения, шеткері ісінулер, инъекция жасалған жерде реакциялар (ауыруды, тітіркенуді, ісінуді, катаюды қоса), кеуденің ауыруы, салмақтың артуы, анафилаксиялық реакция / шок, есекжем
Сирек	Артрит және реакцияның жедел симптомы ретінде буынның ісінуі
<b>Зертханалық көрсеткіштер тарапынан:</b>	
Өте жиі	Гипофосфатемия
Жиі	Қанда креатинин және мочеви́на деңгейлерінің жоғарылауы, гипокальциемия
Жиі емес	Гипомагниемия, гипокалиемия
Сирек	Гиперкалиемия, гипернатриемия

Жекелеген жазғымсыз реакциялардың сипаттамасы

*Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек функциясының нашарлау қаупін арттыруы мүмкін факторларға мыналар жатады: дегидратация, бұдан бұрынғы бүйрек функциясының бұзылуы, Золекс препаратымен немесе басқа бисфосфонаттармен емдеудің

көптеген курстары, бір мезгілде нефроуытты препараттарды қолдану немесе препаратты ұсынылған уақыт кезеңінен аз уақыт енгізу. Бүйрек функциясының нашарлауы, бүйрек функциясы бұзылуының бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне дейін үдеуі және Золекс препаратының стартты немесе бір реттік дозасын енгізуден кейін гемодиализ жүргізу қажеттілігі білінді.

#### *Остеонекроз*

Бисфосфонаттармен, соның ішінде Золекс препаратымен емдегенде, негізінен, онкологиялық аурулары бар пациенттерде остеонекроз жағдайлары дамиды (негізінен, жақта, бірақ басқа жерге орныққан, соның ішінде жамбас сүйегіне, ортан жілікке және сыртқы есту жолына). Жақ остеонекрозы бар көптеген пациенттерде жергілікті инфекциялық үдеріс белгілері, соның ішінде остеомиелит білінеді; көптеген мұндай жағдайлар онкологиялық аурулары бар пациенттерде тісті жұлғаннан кейін немесе стоматологиялық операциялық араласымнан кейін білінді. Жақ остеонекрозының дамуына бейім ететін, қатерлі жаңа түзілімдер, бір мезгілде (мысалы, химиотерапия, антиангиогенді препараттар, сәулемен емдеу, глюкокортикостероидтар) емдеу және қатар жүретін жағдайлар (мысалы, анемия, коагулопатиялар, инфекциялар, мұның алдында болған ауыз қуысының ауыруы) сияқты кең таралған белгілі көптеген қауіп факторлары бар. Себеп-салдарлық байланысының анықталмағанына қарамастан, кейіннен сауығу мүмкіндігіне байланысты стоматологиялық операциялық араласымдарға жол бермеу мақсатқа сай келеді. Қолжетімді деректерді негізге алсақ, жақ остеонекрозының даму жиілігі ісік сипатымен (сүт бездері обырының таралуымен, көптеге миеломамен) байланысты.

#### *Жедел фаза реакциясы*

Осы жағымсыз реакция симптомдар кешені болып табылады: дене температурасының жоғарылауы, жалпы әлсіздік, сүйектердің ауыруы, қалтырау, тұмау тәріздес синдром. Әдетте Золекс препаратымен инфузиядан кейін  $\leq 3$  аралықта басталады. Реакция сондай-ақ «тұмау тәріздес» немесе «дозадан кейінгі» симптомдар терминдерін пайдаланып еске түсіріледі. Симптомдар әдетте бірнеше күннен кейін қайтады.

#### *Жүрекшелердің фибрилляциясы*

Ауыр гемодинамикалық бұзылулармен қатар жүретін, жүрекшелер фибрилляциясының даму жиілігі, онкологиялық аурулары бар пациенттерде 3-4 аптада бір рет 4 мг доза Золекс препаратын қолданған кезде, золедрон қышқылы және плацебо үшін, сәйкесінше, 1,3% (3862-ден 51) және 0,6% (3852-ден 22) құрайды. Золедрон қышқылымен емдеу аясында жүрекшелердің даму жиілігінің жоғарылау себебі анықталған жоқ.

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- золедрон қышқылына, басқа бисфосфонаттарға немесе препарат құрамына кіретін кез келген басқа компоненттерге жоғары сезімталдық
- бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі (КК минутына 30 мг-ден аз)

- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Золекс препараты сияқты бисфосфонаттарды аминогликозидтермен, кальцитонинмен немесе ілмектік диуретиктермен қатар қолданғанда сақтық таныту ұсынылады, өйткені препараттарды бір мезгілде қолдану сарысудағы кальций деңгейінің, қажетті шамасына қарағанда, ұзағыраққа төмендеуіне әкелуі мүмкін. Золекс препаратын және басқа да потенциалды нефроуытты препараттарды тағайындағанда сақтық таныту керек. Золекс препаратын және антиангиогендік препараттарды тағайындағанда сақ болған жөн. Талидомидпен бірге қолданғанда, емдеуді бастағанға дейін бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде Золекс препаратының дозасын түзетудің қажеті болмайды. Талидомидті (тәулігіне 100 немесе 200 мг) Золекс препаратымен бір мезгілде тағайындау көптеген миеломасы бар пациенттерде золедрон қышқылының фармакокинетикасына және креатинин клиренсіне елеулі ықпалын тигізбейді.

### **Айрықша нұсқаулар**

Золекс препаратын енгізер алдында бүйрек функциясының жеңіл және орташа бұзылулары бар пациенттерді қоса, пациенттерде гидратацияның жеткілікті екендігіне көз жеткізу керек. Жүрек функциясы жеткіліксіздігінің даму қаупі бар пациенттерде шамадан тыс гидратацияға жол бермеген жөн.

Гиперкальциемиямен байланысты, мысалы, альбумин, фосфат және магний, сондай-ақ сарысудағы креатинин деңгейлері түзетілген қан сарысуындағы кальций деңгейі сияқты стандартты метаболизмдік параметрлер Золекс препаратымен емдеуді бастағаннан кейін мұқият тексерілуі тиіс. Гипокальциемияда, гипофосфатемияда немесе гипомагниемияда қысқа мерзімдік қосымша ем қажет болуы мүмкін. Ем қабылдамаған, гиперкальциемиясы бар пациенттерде бүйрек функциясы бұзылуларының біршама дәрежесі бар, сондықтан бүйрек функцияларының көрсеткіштеріне мұқият мониторинг қажет.

Золекс препаратының құрамында да Акласта<sup>®</sup> препаратындағыдай әсер етуші зат (золедрон қышқылы) бар болғандықтан, Акласта<sup>®</sup> препаратын Золекс препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерге тағайындау ұсынылмайды. Золекс препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттер сондай-ақ басқа бисфосфонаттарды бір мезгілде қабылдамауы тиіс. Аяқталмаған остеогенездің ауыр түрі бар ересек пациенттерде Золекс препаратының қауіпсіздігі және тиімділігі анықталған жоқ.

Бисфосфонаттарды қабылдап жүрген, ацетилсалицил қышқылына сезімтал, демікпесі бар пациенттерде бронхтың түйілуі туралы мәлімделді.

Қатерлі ісіктер себепші болған гиперкальциемиясы және бүйрек функциясының нашарлау белгілері бар пациенттер емдеудің ықтимал



қауінен потенциалды пайдасының басымдығына дәрігер баға бергенге дейін мұқият тексерілуі тиіс.

Сүйек тінінің зақымдануымен байланысты симптомдарға жол бермеу үшін, сүйекте метастазалары бар пациенттерді емдеу жөнінде шешім қабылдағанда емдеу әсерінің басталуы 2-3 айдан соң басталатындығын ескерген жөн.

Бисфосфонаттарды қолданған кезде бүйрек функциясының нашарлағаны туралы мәлімдемелер орын алды. Бүйрек функциясының бұзылуы ықтималдылығын арттыратын факторлар дегидратацияны, бүйрек функциясының бұрыннан бар бұзылуын, Золекс препаратының немесе басқа да бисфосфонаттардың көп реттік циклін қамтиды, сондай-ақ нефроуыттық дәрілерді қолдануды немесе, қазіргі кезде ұсынылғаннан гөрі көбірек қысқа уақыт ішінде жүргізілетін инфузияны қамтиды. Золекс препаратын 4 мг дозада кем дегенде 15 минут ішінде енгізгенде қауіп азайса да, бүйрек функциясы нашарлауы мүмкін. Золекс препаратының бастапқы немесе бір реттік дозасын енгізгеннен кейін пациенттерде бүйрек функциясының нашарлағаны, бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне және диализге дейін үдегені туралы мәлімделді. Сарысуда креатинин деңгейінің жоғарылауы, бұл барынша сирек болса да, сүйек тіндерінің зақымдануымен байланысты симптомдардың туындауына жол бермеу үшін препаратты ұсынылған дозаларда үнемі қабылдап жүрген кейбір пациенттерде де байқалады.

Золекс препаратының әрбір дозасын енгізер алдында пациентте қан сарысуындағы креатинин деңгейіне баға беру қажет. Бүйрек функциясының аздаған немесе орташа бұзылулары бар пациенттерге, қатерлі ісік себепші болған гиперкальциемиясы бар пациенттерді қоспағанда, емдеуді бастағаннан кейін Золекс препаратының өте төмен дозалары ұсынылады. Бүйрек функциясының нашарлау белгілері бар пациенттерде емдеу кезінде препарат қабылдауды креатинин деңгейі бастапқы шамасының 10% шегіндегі мәніне оралған кезде ғана қайта жаңғыртуға болады.

Золекс препаратын қоса, бисфосфонаттардың потенциалды әсер етуіне байланысты, бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар (қатерлі ісік себепші болған гиперкальциемиясы бар пациенттер үшін сарысудағы креатининнің  $\geq 400$  мкмоль/л немесе  $\geq 4,5$  мг/дл деңгейіне, және қалған пациенттер үшін, сәйкесінше, сарысудағы креатининнің  $\geq 265$  мкмоль/л немесе  $\geq 3$  мг/дл деңгейіне сәйкес келеді; фармакокинетикасы  $< 30$  мл/мин креатинин клиренсіне сәйкес келеді) пациенттер үшін Золекс препаратын қолдану ұсынылмайды. Бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін белгілі бір нұсқаулар жоқ.

#### *Остеонекроз*

##### *Жақ остеоонекрозы*

Жақ остеоонекрозы туралы көбіне онкологиялық пациенттерде мәлімделді, оларды емдеуге бисфосфонаттар, соның ішінде Золекс препараты қамтылды. Осындай пациенттердің көбісі сондай-ақ химиотерапияны және

кортикостероидтарды қабылдады. Көбісінде остеомиелитті қоса, жергілікті инфекциялардың белгілері болды.

Пациенттер ауыз қуысының гигиенасын сақтауы және бисфосфонаттармен емдеуді бастағанға дейін тиісті профилактикалық санациялаумен ауыз қуысын тексеруден өткізуі керек.

Емдеу кезінде осы пациенттер, мүмкіндігінше, инвазивтік стоматологиялық емшараларға жол бермеуі тиіс. Бисфосфонаттармен емделу кезінде жақ остеонекрозы дамыған пациенттерде стоматологиялық операция жағдайды нашарлатуы мүмкін. Бисфосфонаттармен емдеуді тоқтату жақ остеонекрозының даму қаупін төмендететініне немесе жоқ екендігіне болжам жасау үшін стоматологиялық емшаралар жасауды керек ететін пациенттерге қатысты деректер жоқ. Дәрігер, клиникалық баға бере отырып, пайдасы мен қаупіне жекелей берілген бағаны негізге ала отырып, әрбір пациентке ем жүргізу жоспарын басшылыққа алуы тиіс.

#### *Орналасуы басқа остеонекроз*

Негізінен бисфосфонаттармен, соның ішінде Золекс препаратымен ем қабылдап жүрген ересек пациенттерде өзге жерге орныққан, соның ішінде жамбас сүйегі, ортан жілік, сыртқы есту өзегі остеонекроздарының жағдайлары сипатталған.

#### *Ортан жіліктің атипиялық сынулары*

Бисфосфонаттармен емдеген кезде остеопорозда ұзақ уақыт ем қабылдаған пациенттерде ұршықасты сүйектерінің атипиялық сыну және ортан жілік диафизінің сыну жағдайлары туралы мәлімделді. Көлденең немесе қысқа қиғаш сынулар кіші ұршық сүйегінен тікелей төмен нүктеден бастап және айдаршықүстілік кеңеюдің тікелей жоғары нүктесімен аяқталатын ортан жіліктің кез келген жерінде туындауы мүмкін. Осы сынулар өте аз жарақаттық әсердің нәтижесінде немесе онсыз да туындауы мүмкін, және кейбір пациенттерде ортан жіліктің толық сынуының бірнеше апта немесе айлар бұрын жамбас-сан буыны аймағында немесе шап аймағында ауыру сезімі пайда болуы мүмкін. Сынулар әдетте екі жақты болып табылады, сондықтан Золекс препаратымен ем қабылдап жүрген және ортан жілік диафизінің сынуы пайда болған пациенттерде екінші аяқтың ортан жілік сүйегіне де баға беру қажет. Сондай-ақ мұндай сынулар нашар бітетіндігі мәлімделді. Ортан жілік сүйегінің атипиялық сынуына күдігі бар пациенттерде, қаупі мен пайдасына берілген жекелей бағаларына сүйене отырып, Золекс препаратымен емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек. Золекс препаратын қабылдаған пациенттерде ортан жіліктің атипиялық сынуы жөнінде мәлімделді, алайда Золекс препаратын қолданумен себеп-салдарлық байланысы анықталған жоқ.

Пациенттерге препаратпен емдеу кезінде сандағы, жамбас-сан буынындағы немесе шаптағы кез келген ауыруды мәлімдеп отыруына кеңес беру қажет. Осындай симптомдары бар пациенттерде ортан жілік сүйегінің толық сынғанын-сынбағанын тексеру керек.

#### *Бұлшықеттің ауыруы*

Симптомдар басталғанға дейінгі уақыт емдеуді бастағаннан кейін бір

күннен бірнеше айға дейін өзгеріп отырды. Пациенттердің көпшілігінде емдеуді тоқтатқаннан кейін симптомдардың айқындылығы азайды. Пациенттердің осы санатында, егер емдеу сол дәрілік затпен немесе басқа бисфосфонатпен қайта жаңғыртылса, симптомдардың қайталанғаны білінді.

#### **Гипокальциемия**

Золекс препаратын қабылдаған пациенттерде гипокальциемия туралы мәлімдемелер бар. Ауыр гипокальциемияға қатысты салдарлық жүрек аритмиялары және неврологиялық жағымсыз реакциялар (құрысулар, сіресу, ұю сезімі) туралы мәлімделді. Кейбір жағдайларда гипокальциемия өмірге қауіп төндіруі мүмкін.

Золекс препаратын гипокальциемияны туындататын басқа препараттармен бірге тағайындағанда сақтық таныту ұсынылады, өйткені ауыр гипокальциемияға әкелетін синергиялық әсері болуы мүмкін («Дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі» бөлімін қараңыз). Золекс препаратын қолдануды бастар алдында қан сарысуындағы кальций деңгейін анықтау және гипокальциемияны түзету керек. Пациенттер кальций препараттарының және D дәруменінің адекватты дозаларын қабылдауы керек.

*Автокөлікті немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері*

Автокөлікті басқару және механизмдерді пайдалану қабілетіне препараттың ықпал етуіне қатысты зерттеулер жүргізілген жоқ, бірақ ОЖЖ тарапынан жағымсыз әсерлер туындаған жағдайда қызметтің мұндай түрлерінен бас тартқан жөн.

#### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* Препарат қатты артық дозаланғанда (шектеулі деректер) бүйрек функциясының бұзылуы (соның ішінде бүйрек функциясының жеткіліксіздігі), электролиттік құрамының өзгеруі (соның ішінде қан плазмасындағы кальций, фосфаттар және магний концентрациялары) білінді. Препаратты ұсынылғаннан артық дозада қабылдаған пациент тұрақты бақылауда болуы тиіс.

*Емі:* елеулі біліністері бар гипокальциемия, гипофосфатемия немесе гипомагниемия туындағанда, сәйкесінше, кальций глюконатымен, натрий немесе калий фосфатымен, магний сульфатымен инфузия жүргізу көрсетілген.

#### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

5 мл құты медициналық қолдану жөнінде қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге құтыларға арналған картон қорапшаға 1 данадан салынған.

#### **Сақтау шарттары**

25°C-ден аспайтын температурада.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

«НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ» ЖШС, Қазақстан Республикасы

### **Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

«НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ» ЖШС, Қазақстан Республикасы

*Тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) Қазақстан Республикасы аумағында қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері*

«НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ» ЖШС, Қазақстан Республикасы, 050000,

Алматы қ., Жетісу ауданы, Кемел ш/ауд., Ақсуат к-сі, 76 үй,

тел: + 7 (727) 2603974

e-mail: [office@nm-pharm.kz](mailto:office@nm-pharm.kz)

*Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері*

«НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ» ЖШС, Қазақстан Республикасы, 050000,

Алматы қ., Жетісу ауданы, Кемел ш/ауд., Ақсуат к-сі, 76 үй,

тел: + 7 (727) 2603747

e-mail: [safety@nm-pharm.kz](mailto:safety@nm-pharm.kz)