

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Золедроновая кислота

Международное непатентованное или группировочное наименование: Золедроновая кислота

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав на один флакон:

Действующее вещество:

Золедроновой кислоты моногидрат 4,264 мг

в пересчете на золедроновую кислоту 4,000 мг

Вспомогательные вещества:

Маннитол 220,000 мг

Натрия цитрата дигидрат 24,000 мг

Вода для инъекций до 5 мл

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-006151-170320

СОГЛАСОВАНО

Описание: Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость

Фармакотерапевтическая группа: Ингибитор костной резорбции, бисфосфонат

Код АТХ: M05BA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, воздействующим на остеокласты и избирательно подавляющим резорбцию костной ткани.

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию кости, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при костных метастазах:

- In vivo: ингибирование остеокластической резорбции костной ткани, изменяющее микросреду костного мозга, приводящее к снижению роста опухолевых клеток; антиангиогенная активность. Подавление костной резорбции клинически сопровождается в том числе выраженным снижением болевых ощущений.
- In vitro: ингибирование пролиферации остеобластов, прямая цитостатическая и проапоптотическая активность, синергичный цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами; антиадгезивная/инвазивная активность.

Золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие в отношении клеток миеломы человека и рака молочной железы, а также уменьшает проникновение клеток рака молочной железы человека через экстрацеллюлярный матрикс, что свидетельствует о наличии у неё антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и у животных оказывает антиангиогенное действие.

У больных раком молочной железы, предстательной железы и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костей золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшает опухолевую гиперкальциемию. Препарат способен сдерживать прогрессирование болевого синдрома. Лечебный эффект у пациентов с остеобластическими очагами менее выражен, чем у пациентов с остеолитическими очагами.

У больных множественной миеломой и раком молочной железы при наличии как минимум одного костного очага эффективность золедроновой кислоты в дозе 4 мг сравнима с памидронатом в дозе 90 мг.

У больных с опухолевой гиперкальциемией действие золедроновой кислоты проявляется снижением уровня ионизированного кальция в сыворотке крови и его выделения почками. Среднее время до нормализации концентрации кальция составляет около 4 дней, к 10-му дню она нормализуется у 87-88% больных. Среднее время до рецидива (концентрация ионизированного кальция сыворотки, скорректированная по альбумину не менее 2,9 ммоль/л) составляет 30-40 дней. Значимых различий между эффективностью золедроновой кислоты в дозах 4 и 8 мг при лечении гиперкальциемии не наблюдается.

Не выявлено значимых различий в отношении частоты и тяжести нежелательных явлений у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозах 4 мг и 8 мг, памидронат в дозе 90 мг или плацебо как при лечении костных метастазов, так и гиперкальциемии.

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике при метастазах в кости получены после однократной и повторных 5- и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты у 64 пациентов. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

После начала инфузии концентрация золедроновой кислоты в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая пика в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10 % после 4 часов и на менее чем 1 % пика после 24 часов с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1 % от максимальной до повторной инфузии на 28 день.

Распределение

Показано низкое сродство золедроновой кислоты к клеточным компонентам крови, среднее отношение концентрации в цельной крови к концентрации в плазме крови составляет 0,59 в диапазоне концентраций от 30 нг/мл до 5000 нг/мл. Связывание с белками плазмы крови низкое, доля несвязанной фракции составляет 60-77 % и незначительно зависит от концентрации препарата (от 2 до 2000 нг/мл).

Биотрансформация/метаболизм

Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 человека и не подвергается биотрансформации, что позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетiku золедроновой кислоты.

Выведение

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодами полувыведения 0,24 ч и 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 39 ± 16 % введенной дозы. Остальное количество в основном связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 минут приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30 % в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC).

Фармакокинетические исследования у пациентов с гиперкальциемией или нарушением функции печени не проводились. Через кишечник выводится менее 3 % дозы препарата.

Фармакокинетика в особых случаях

Нарушение функции печени

Нет данных, описывающих фармакокинетику золедроновой кислоты у пациентов с нарушением функции печени. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 и не подвергается биотрансформации. В исследованиях у животных менее 3 % введенной дозы обнаруживалось в фекалиях. Вышесказанное позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Нарушение функции почек

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатина (КК) и составляет $75 \pm 33\%$ от КК, показатель составил в среднем 84 ± 29 % мл/мин (диапазон 22 – 143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в исследование. Анализ популяции показал, что у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (КК 50 мл/мин) рассчитанный клиренс золедроновой кислоты составляет 72 % от значения клиренса золедроновой кислоты у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 84 мл/мин.

Данные фармакокинетики препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) ограничены.

Пол, возраст и расовая принадлежность

По данным трех фармакокинетических исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями с метастазами в кости не выявлено влияния массы тела, возраста (от 38 до 84 лет), пола и расовой принадлежности на клиренс золедроновой кислоты.

Показания к применению

- Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественная миелома, в том числе, для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости.
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями (содержание альбумин-корректированного кальция в сыворотке крови > 12 мг/дл [3 ммоль/л]).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- Нарушения функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский и подростковый возраст (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

С осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (КК > 30 мл/мин). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими препаратами, способными вызывать гипокальциемию (например, аминогликозиды, кальцитонин, «петлевые» диуретики) в связи с риском развития синергидного эффекта, приводящего к тяжелой гипокальциемии. С осторожностью следует применять одновременно с другими препаратами, обладающими нефротоксичным потенциалом; с антиангиогенными препаратами в связи с увеличением риска развития остеонекроза челюсти. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести в связи с ограниченностью данных по применению препарата у пациентов данной категории.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Золедроновая кислота во время беременности противопоказано.

Резюме рисков

Нет данных о применении препарата во время беременности у человека.

При возникновении беременности во время терапии бисфосфонатами возможен риск формирования внутриутробных пороков развития плода (например, аномалий развития скелета и других аномалий). Зависимость риска от величины временного промежутка между прекращением терапии бисфосфонатами и моментом зачатия, пути введения и особенностей конкретного препарата неизвестна.

В исследованиях у одного из двух видов животных при подкожном применении золедроновой кислоты в дозе 0,2 мг/кг в сутки (экспозиция, в 2,4 раза превышающая ожидаемую экспозицию у человека по величине AUC) отмечены явления тератогенности в виде дефектов развития поверхностных структур, пороков развития внутренних органов и аномалий развития скелета; при применении в минимальной дозе 0,01 мг/кг в сутки отмечена дистоция. В исследованиях у другого вида животных таковых явлений отмечено не было, однако при применении в дозе 0,1 мг/кг в сутки зарегистрированы явления

материнской токсичности, которые были связаны либо вызваны гипокальциемией, индуцированной препаратом.

Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо предупреждать о необходимости применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Золедроновая кислота.

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

Нет данных о влиянии золедроновой кислоты на фертильность у человека. В исследованиях у животных при подкожном введении в дозе 0,1 мг/кг в сутки золедроновая кислота подавляла фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат Золедроновая кислота должен вводить только квалифицированный медицинский персонал с опытом внутривенного введения бисфосфонатов.

Препарат Золедроновая кислота не рекомендуется смешивать с растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные ионы (например, раствор Рингера). Препарат Золедроновая кислота следует вводить внутривенно капельно, в течение не менее 15 мин, не смешивая с другими препаратами.

Следует скорректировать дегидратацию у пациентов (при ее наличии) перед введением препарата Золедроновая кислота.

Метастазы в кости солидных злокачественных опухолей и множественная миелома у взрослых и пациентов пожилого возраста

Рекомендуемая доза составляет 4 мг каждые 3–4 недели. Следует дополнительно применять кальций внутрь в дозе 500 мг в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями, у взрослых и пациентов пожилого возраста

При гиперкальциемии (скорректированное по альбумину содержание кальция в сыворотке крови ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л) рекомендуемая однократно вводимая доза препарата составляет 4 мг. Перед или во время инфузии следует обеспечить адекватную гидратацию пациента.

Пациенты с нарушением функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями

Пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови менее 400 мкмоль/л или < 4,5 мг/дл не требуется коррекции режима дозирования.

Метастазы в кости солидных злокачественных опухолей и множественная миелома

Перед началом терапии препаратом у всех пациентов следует определить концентрацию креатинина в сыворотке крови и КК.

Доза препарата Золедроновая кислота зависит от исходного клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Противопоказано применение препарата у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

Рекомендуемые дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (значения клиренса креатинина 30-60 мл/мин) приведены ниже.

<u>Исходное значение клиренса креатинина</u> (мл/мин)	<u>Рекомендуемая доза препарата</u> <u>Золедроновая кислота</u>
> 60	4,0 мг (5 мл концентрата)
50-60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40-49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30-39	3,0 мг (3,8 мл концентрата)

После начала терапии следует проводить определение концентрации креатинина в сыворотке перед введением каждой последующей дозы препарата. При выявлении нарушения функции почек очередное введение препарата следует отложить. В клинических исследованиях ухудшение функции почек определяли следующим образом:

- у пациентов с исходной концентрацией креатинина в сыворотке крови в пределах нормы (< 1,4 мг/дл) – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови на 0,5 мг/дл;
- у пациентов с отклонениями исходной концентрации креатинина в сыворотке крови от нормы (> 1,4 мг/дл) – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови на 1 мг/дл.

Терапию препаратом возобновляют только после того, как концентрация креатинина в сыворотке крови достигает значений в пределах $\pm 10\%$ от исходной, в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Приготовление раствора для инфузий

Раствор для инфузий готовят в асептических условиях. Перед введением препарата разводят концентрат (содержимое 1 флакона или меньший объем, если требуется) в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

Приготовленный раствор золедроновой кислоты следует использовать непосредственно после приготовления.

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами. Препарат не следует смешивать с какими-либо растворами, содержащими кальций и любые другие двухвалентные катионы, например, раствор Рингера. Для введения раствора золедроновой кислоты всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

Побочное действие

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих препарат Золедроновая кислота по зарегистрированным показаниям, являлись: анафилактическая реакция, нежелательные явления со стороны глаз, остеонекроз челюсти, атипичные перелом бедренной кости, фибрилляция предсердий, нарушение функции почек, реакция острой фазы и гипокальциемия. Информация о частоте НР при применении препарата Золедроновая кислота в дозе 4 мг основывается, главным образом, на данных, полученных при проведении длительной терапии. НР, связанные с применением препарата Золедроновая кислота, обычно слабо выражены и транзиторны, подобны тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов. Эти НР могут наблюдаться приблизительно у трети пациентов, получающих лечение препаратом Золедроновая кислота. Симптомы реакции острой фазы обычно развивались через 3 дня после применения препарата Золедроновая кислота: общее недомогание, боль в костях, лихорадка, озноб, гриппоподобный синдром и артрит с последующим опуханием суставов; обычно симптомы разрешались в течение нескольких дней. Также часто отмечались такие НР, как артралгия и миалгия. Очень часто уменьшение почечной экскреции кальция сопровождалось резким снижением содержания фосфора, что протекало бессимптомно и не требовало лечения. Часто снижение содержания кальция в сыворотке крови вплоть до развития гипокальциемии может сопровождаться отсутствием клинических проявлений. Имеются сообщения о частых реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота после внутривенной инфузии препарата Золедроновая кислота. Локальные реакции в месте инфузии, такие как покраснение или отечность и/или боль, наблюдались нечасто.

Анорексия часто наблюдалась у пациентов, получавших препарат Золедроновая кислота в дозе 4 мг.

Случай сыпи или зуда отмечались нечасто. Как и при применении других бисфосфонатов, сообщалось о частых случаях конъюнктивита.

На основании суммарного анализа контролируемых исследований сообщалось о частом развитии анемии тяжелой степени (концентрация гемоглобина $< 8,0$ г/дл) у пациентов, получающих препарат Золедроновая кислота в дозе 4 мг.

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости, в пределах каждой подгруппы – в порядке уменьшения значимости.

Критерии оценки частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, < 10), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

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

Нарушения психики: часто – нарушение сна; нечасто – чувство тревоги; редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, парестезии; нечасто – головокружение, дисгевзия, гипестезия, гиперестезия, тремор; очень редко – судороги, гипестезия и тетания (развивающиеся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит; нечасто – «размытость» зрения; редко – увеит.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, снижение аппетита, запор; нечасто – диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, кашель; редко – интерстициальная болезнь легких.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышение потоотделение; нечасто – зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезные).

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли, тугоподвижность суставов; нечасто – некроз челюсти, мышечные судороги.

Нарушения со стороны сердца: редко – брадикардия; аритмия (развивающаяся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления; нечасто – снижение артериального давления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушения функции почек; нечасто – острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия; редко – приобретенный синдром Фанкони.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; редко – ангионевротический отек.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – реакция острой фазы, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром (включающий общее недомогание, озноб, чувство недомогания, «приливы»), периферические отеки, астения; нечасто – реакции в месте введения (боль, раздражение, отечность, уплотнение, покраснение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела; редко – артрит и опухание суставов как симптом реакции острой фазы.

Следует иметь в виду, что при применении других бисфосфонатов у пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте, отмечались случаи бронхоспазма, однако при применении препарата Золедроновая кислота данного явления не наблюдалось.

Нежелательные реакции по данным спонтанных отчетов и литературных сообщений (частота неизвестна)

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция/шок.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения: эписклерит, склерит и воспалительные заболевания орбиты.

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления, приводящее к обмороку или циркуляторному коллапсу, в основном у пациентов с факторами риска.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: внезапное выраженное ограничение подвижности суставов и/или тяжелая и в некоторых случаях ограничивающая трудоспособность боль в костях, суставах и/или мышцах, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение препарата Золедроновая кислота ассоциировалось с развитием нарушения функции почек. При применении препарата в клинических исследованиях с целью

профилактики осложнений со стороны скелета у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костей частота возникновения нарушения функции почек, связанного с применением препарата, распределена следующим образом: множественная миелома (3,2 %), рак простаты (3,1 %), рак молочной железы (4,3 %), рак легких и другие солидные опухоли (3,2 %). К факторам, которые могут увеличивать риск ухудшения функции почек, относятся: дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, множественные курсы лечения препаратом Золедроновая кислота или другими бисфосфонатами, одновременное применение нефротоксичных препаратов или введение препарата в течение меньшего, чем рекомендуемый, периода времени. Отмечено ухудшение функции почек, прогрессирование нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы препарата Золедроновая кислота.

Остеонекроз

При лечении бисфосфонатами, в том числе препаратом Золедроновая кислота, в основном у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечались случаи развития остеонекроза (в основном, челюсти, но также и другой локализации, в т.ч. тазовой кости, бедренной кости и наружного слухового канала). У многих пациентов с остеонекрозом челюсти отмечались признаки местного инфекционного процесса, в т.ч. остеомиелит; в большинстве своем такие случаи отмечены у пациентов с онкологическими заболеваниями после экстракции зуба или после стоматологических оперативных вмешательств. Существуют широко известные множественные факторы риска, предрасполагающие к развитию остеонекроза челюсти, такие как злокачественные новообразования, одновременная терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, лучевая терапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие состояния (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующее заболевание полости рта). Несмотря на то, что причинно-следственная связь не установлена, целесообразно избегать стоматологических оперативных вмешательств в связи с возможностью отсроченного выздоровления. Исходя из доступных данных, частота развития остеонекроза челюсти связана с характером опухоли (распространенный рак молочной железы, множественная миелома).

Реакция острой фазы

Данная нежелательная реакция представляет собой комплекс симптомов: повышение температуры тела, общая слабость, боль в костях, озноб, гриппоподобный синдром. Обычно начинается в интервале ≤ 3 дня после инфузии препарата Золедроновая кислота. Реакция также упоминается с использованием терминов «гриппоподобные» или «постдозовые» симптомы. Симптомы обычно разрешаются через несколько дней.

Фибрилляция предсердий

В одном из клинических исследований при применении золедроновой кислоты в течение 3 лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (в дозе 5 мг один раз в год) общая частота развития фибрилляции предсердий составляла 2,5 % (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9 % (75 из 3852) в группе плацебо. Частота развития фибрилляции предсердий, сопровождающейся тяжелыми гемодинамическими нарушениями, составляла 1,3 % (51 из 3862) и 0,6 % (22 из 3852) для золедроновой кислоты и плацебо соответственно. Подобный дисбаланс не отмечался в других клинических исследованиях золедроновой кислоты, в том числе при применении препарата Золедроновая кислота в дозе 4 мг один раз в 3-4 недели у пациентов с онкологическими заболеваниями. Причина повышения частоты развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в данном исследовании не установлена.

Если любые из указанных в инструкции побочные эффекты усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

При острой передозировке препарата (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава крови (уровень кальция, фосфатов и магния). Пациент, получивший дозу препарата, превышающую рекомендованную, должен находиться под постоянным наблюдением. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов с аминогликозидами, кальцитонином, и «петлевыми» диуретиками, поскольку одновременное действие этих препаратов проявляется увеличением продолжительности снижения содержания кальция в плазме крови.

Осторожность необходима при одновременном применении препарата Золедроновая кислота с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами ангиогенеза в связи с повышением частоты случаев развития некроза челюсти.

При одновременном применении с препаратом Золедроновая кислота других часто применяемых лекарственных препаратов (противоопухолевые средства, диуретики [за исключением «петлевых»], антибиотики, анальгетики) каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечено.

При комбинированном применении препарата Золедроновая кислота с талидомидом не требуется коррекции дозы золедроновой кислоты, за исключением применения у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести. Комбинированное применение талидомида (100 мг или 200 мг 1 раз в сутки) и препарата Золедроновая кислота (4 мг) у пациентов с множественной миеломой существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты и КК.

Фармацевтическое взаимодействие и вопросы совместимости

Разведенный раствор препарат Золедроновая кислота нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими ионы кальция, например, раствором Рингера.

При использовании для введения препарата стеклянных флаконов, инфузионных систем и мешков разных типов, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно заполненных 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы) каких-либо признаков несовместимости с препаратом не обнаружено.

Особые указания

Перед инфузией следует убедиться в адекватности гидратации у пациента. При необходимости рекомендуется введение 0,9 % раствора натрия хлорида перед, параллельно или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения золедроновой кислоты необходим постоянный контроль за концентрацией кальция, фосфора, магния и креатинина в сыворотке крови. При развитии гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомагниемии может возникнуть необходимость в кратковременном дополнительном введении соответствующих веществ. У пациентов с нелеченной гиперкальциемией как правило имеется нарушение функции почек, поэтому необходим тщательный мониторинг функции почек у данной категории больных.

При решении вопроса о лечении золедроновой кислотой пациентов с костными метастазами с целью снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости, следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2-3 месяца после начала лечения золедроновой кислотой.

Нарушение функции почек

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относятся дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, многократное введение

Золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств и слишком быстрое введение препарата. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии медленного введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 минут, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа после однократного применения препарата Золедроновая кислота.

Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови также наблюдается у некоторых пациентов при длительном применении препарата в рекомендуемых дозах, хотя с меньшей частотой.

Следует проводить определение концентрации креатинина сыворотки крови перед каждым введением препарата. У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени с метастазами солидных злокачественных опухолей в кости и множественной миеломой рекомендуется применение более низкой стартовой дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). При выявлении признаков нарушения функции почек на фоне терапии препаратом лечение следует возобновлять только после того, как концентрация креатинина достигает значений в пределах $\pm 10\%$ от исходной величины (см. раздел «Способ применения и дозы»). Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Остеонекроз

Описаны случаи остеонекроза челюсти, в основном у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне лечения бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой. Многие из таких пациентов получали одновременную терапию глюкокортикостероидами или химиотерапию. У многих пациентов имели место признаки местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит.

В клинической практике наиболее часто развитие остеонекроза челюсти отмечалось у пациентов с распространенным раком молочной железы и миеломной болезнью, а также при наличии стоматологических заболеваний (после удаления зуба, при заболеваниях пародонта, неудовлетворительной фиксации зубных протезов). Известными факторами риска развития остеонекроза челюсти являются рак, одновременная химиотерапия, лучевая терапия, назначение антиангиогенных препаратов, глюкокортикостероидов; сопутствующие состояния (анемия, коагулопатии, инфекция, предшествующее заболевание полости рта).

Перед применением бисфосфонатов у пациентов с онкологическими заболеваниями следует провести стоматологическое обследование и выполнить необходимые

профилактические процедуры, а также рекомендовать строгое соблюдение гигиены полости рта.

Во время лечения бисфосфонатами следует по возможности избегать стоматологических инвазивных вмешательств. У пациентов с остеонекрозом челюсти, возникшим на фоне терапии бисфосфонатами, проведение инвазивного стоматологического вмешательства может способствовать ухудшению состояния. Нет данных, что прерывание лечения бисфосфонатами перед проведением стоматологического вмешательства снижает риск развития остеонекроза челюсти. План лечения конкретного пациента должен основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза.

Описаны случаи остеонекроза иной локализации, в т.ч., тазовой кости, бедренной кости, наружного слухового канала (в основном у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих терапию бисфосфонатами, в т.ч. золедроновой кислотой).

Атипичные переломы бедренной кости

Описаны случаи возникновения атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительное время получающих лечение бисфосфонатами по поводу остеопороза. Поперечные или короткие косые переломы могут локализоваться в любом месте на протяжении бедренной кости от малого вертела до надмышцелковой ямки. Описанные переломы возникают после минимальной травмы или самопроизвольно. Некоторые пациенты испытывают боли в бедре или в паху, часто сопровождающиеся признаками стрессовых переломов по результатам визуализирующих диагностических исследований, которые возникают за недели и месяцы до развития полного (завершенного) перелома бедренной кости. Нередко переломы возникают с обеих сторон, поэтому при возникновении перелома бедренной кости у пациента, получающего терапию бисфосфонатами, следует провести обследование контрлатеральной бедренной кости. Сообщалось также о медленном заживлении (срастании) этих переломов. Были получены сообщения о возможности атипичных переломов бедренной кости у пациентов, получавших золедроновую кислоту, однако причинно-следственная связь этих переломов с терапией золедроновой кислотой не была установлена. Решение о прекращении терапии препаратом у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости до проведения обследования должно основываться на индивидуальной оценке соотношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Пациентов, получающих терапию препаратом Золедроновая кислота, следует предупредить о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых болях в бедре или паховой области; каждый пациент, предъявляющий жалобы на такие симптомы, должен быть

обследован до выявления возможного незавершенного (неполного) перелома бедренной кости.

Мышечная боль

В клинической практике сообщалось о нечастых случаях развития сильной, в некоторых случаях ограничивающей трудоспособность боли в костях, суставах и мышцах на фоне лечения бисфосфонатами, к которым относится и золедроновая кислота. Указанные симптомы развивались в разные периоды лечения (от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения). После прекращения лечения у большинства пациентов отмечено разрешение симптомов. У нескольких пациентов симптомы повторялись при возобновлении терапии или применении другого бисфосфоната.

Гипокальциемия

В клинической практике сообщалось о развитии гипокальциемии у пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. В случае развития тяжелой гипокальциемии отмечалось развитие нежелательных явлений со стороны нервной системы (судороги, тетания и онемение), сердечной аритмии. В некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу для жизни.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Золедроновая кислота одновременно с другими лекарственными средствами, способными вызвать гипокальциемию, поскольку это может привести к синергическому взаимодействию и развитию гипокальциемии тяжелой степени. Перед началом терапии препаратом Золедроновая кислота следует определить уровень кальция в сыворотке и скорректировать гипокальциемию. Пациенты должны получать адекватное восполнение препаратами кальция и витамин D.

Пациенты, получающие терапию препаратом Золедроновая кислота, не должны одновременно получать препарат Акласта, так же, как и другие бисфосфонаты.

Эффективность и безопасность применения препарата Золедроновая кислота в педиатрической практике до настоящего времени не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния препарата Золедроновая кислота на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. В случае возникновения побочных реакций со стороны нервной системы пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также занятий видами деятельности, требующими концентрации внимания, напряжения психомоторных функций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг/5 мл.

По 5 мл препарата в бесцветный пластиковый флакон, укупоренный резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с пластиковой отщелкивающейся крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия.

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел./факс: (495) 984-28-40.

Производитель (все стадии производства, включая выпускающий контроль качества)

ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия.

Адрес места производства: 143422, Московская обл., Красногорский район, с. Петрово-Дальнее, «Биомед» им. Мечникова.

Тел./факс: (495) 635-04-47.

Выпускающий контроль качества

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия.

Адрес места производства: Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42; e-mail: obninsk@mirpharm.ru.

Представитель фирмы

ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»



Порох М.Н.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006151-170820
СОГЛАСОВАНО

Прошито, пронумеровано и скреплено
печатью 17 листа(ов).
Должность: Представитель фирмы
ФИО: Порох М.Н.

(подпись)
М.П. М.Н. Порох 2010 года

