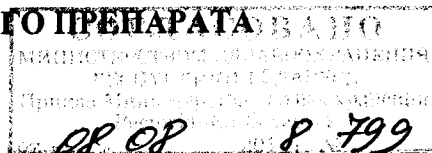


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
(информация для специалистов)



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА, 4 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

В 1 флаконе содержится: *активное вещество* – золедроновая кислота (в виде золедроновой кислоты моногидрата) – 4 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса белого цвета. Гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях 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.

- Лечение гиперкальциемии у взрослых, индуцированной опухолью (при концентрации кальция в сыворотке крови с коррекцией по уровню альбумина ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Назначение и контроль терапии золедроновой кислотой должны проводить только врачи, имеющие опыт применения бисфосфонатов внутривенно.

Режим дозирования

Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях и множественной миеломе у взрослых и пациентов пожилого возраста

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Для взрослых и пациентов пожилого возраста рекомендуемая доза препарата составляет 4 мг в виде инфузии каждые 3-4 недели. Пациентам также необходимо назначить препараты кальция перорально в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D в сутки.

При принятии решения о лечении пациентов с метастатическим поражением костей для профилактики костных осложнений следует учитывать, что эффект от лечения наступает через 2-3 месяца.

Лечение гиперкальциемии, индуцированной опухолью

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза препарата для лечения гиперкальциемии (при концентрации кальция в сыворотке крови с коррекцией по уровню альбумина ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л) составляет 4 мг в виде инфузии.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Гиперкальциемия, индуцированная опухолью:

Лечение гиперкальциемии у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек возможно после оценки риска и пользы лечения. В клинических исследованиях, пациенты с уровнем креатинина в сыворотке > 400 мкмоль/л или $> 4,5$ мг/дл были исключены. Пациентам с уровнем креатинина в сыворотке < 400 мкмоль/л или $< 4,5$ мг/дл коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

В начале лечения золедроновой кислотой у пациентов с множественной миеломой или метастатическими поражениями костей при солидных опухолях должны быть определены уровень креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина (КК). Клиренс креатинина рассчитывается из уровня креатинина в сыворотке крови по формуле Кокрофта-Голта. Препарат не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек до начала терапии, которая установлена для этой популяции (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Клинические исследования по применению препарата не проводились у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке > 265 мкмоль/л или $> 3,0$ мг/мл.

Пациентам с нормальной функцией почек (КК > 60 мл/мин) золедроновую кислоту можно вводить непосредственно без какой-либо дополнительной подготовки. У пациентов с метастатическим поражением костей с легкой или умеренной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) до начала терапии, которая установлена для этой популяции, рекомендуется снижение дозы золедроновой кислоты (см. также раздел 4.4):

Исходный уровень клиренса креатинина (мл/мин)	Рекомендованная доза золедроновой кислоты (мг)*
> 60	4,0
50-60	3,5*
40-49	3,3*
30-39	3,0*

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

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы золедроновой кислоты; при нарушении функции почек лечение следует отменить. В клинических исследованиях нарушение функции почек было определено следующим образом:

- для пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке ($< 1,4$ мг/дл или < 124 мкмоль/л), увеличение показателя на 0,5 мг/дл или 44 мкмоль/л;
- для пациентов с измененным исходным уровнем креатинина в сыворотке ($> 1,4$ мг/дл или > 124 мкмоль/л), увеличение показателя на 1 мг/дл или 88 мкмоль/л.

В клинических исследованиях терапию золедроновой кислотой возобновляли после возвращения уровня креатинина к значению в пределах 10% от начальной величины (см. раздел 4.4). Терапию препаратом следует возобновлять в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Дети

Безопасность и эффективность золедроновой кислоты у детей в возрасте от 1 года до 17 лет не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе 5.1, но рекомендации по дозировке не могут быть сделаны.

Способ применения

Для внутривенного введения.

Лекарственное средство нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии в течение не менее 15 минут с использованием отдельной инфузионной системы. Перед введением и после введения препарата должна быть обеспечена достаточная гидратация пациента.

Приготовление инъекционного раствора: раствор готовят в асептических условиях – 4 мг порошка растворяют в 5 мл воды для инъекций, осторожно встряхивают до полного растворения. Полученный раствор разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Инструкции по приготовлению уменьшенных доз препарата

Возьмите соответствующий объем необходимого жидкого концентрата:

- 4,4 мл – для дозы 3,5 мг;
- 4,1 мл – для дозы 3,3 мг;
- 3,8 мл – для дозы 3,0 мг.

Набранное количество концентрата необходимо развести в 100 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Готовый раствор для инфузии следует вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут. Перед применением охлажденного раствора необходимо предварительно выдержать его до достижения комнатной температуры.

Готовый раствор препарата хранению не подлежит.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к золедроновой кислоте (в т.ч. к др. бисфосфонатам) или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Период лактации (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

Перед инфузией следует оценить степень гидратации пациента, а также избегать гипергидратации из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения препарата необходим постоянный контроль за концентрацией Ca^{2+} , Mg^{2+} , фосфора и креатинина в сыворотке крови. Пациентам, получающим золедроновую кислоту, необходимо определение уровня сывороточного креатинина перед каждым введением. Если возникает гипокальциемия, гипофосфатемия или гипомagneзиемия, может потребоваться краткосрочная дополнительная терапия. При ухудшении функции почек у пациентов с костными метастазами необходимо отменить введение очередной дозы.

Пациенты с гиперкальциемией обычно имеют нарушения функции почек, поэтому у них должен проводиться тщательный мониторинг функции почек. При выявлении признаков ухудшения функции почек у пациентов со злокачественной гиперкальциемией необходимо тщательное обследование для решения вопроса о преобладании потенциальной пользы применения золедроновой кислоты над возможным риском.

Почечная недостаточность

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

При принятии решения о терапии пациентов с метастазами в кости для предотвращения симптомов, связанных с поражением костной ткани, следует учитывать, что начало эффекта от лечения наступает через 2-3 месяца.

Имели место сообщения об ухудшении почечной функции при применении золедроновой кислоты. Факторы, увеличивающие возможность нарушения почечной функции, включают дегидратацию, ранее существующее нарушение функции почек, многократные курсы терапии золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами, а также применение нефротоксических средств или проведение инфузии в более короткое время, чем рекомендуется в настоящее время. Хотя при введении препарата в дозе 4 мг в течение не менее 15 минут риск уменьшается, возможно ухудшение функции почек. Сообщалось об ухудшении почечной функции, прогрессировании до почечной недостаточности и диализа у пациентов после введения начальной или однократной дозы препарата. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдается также у некоторых пациентов, постоянно принимающих препарат в рекомендованных дозах, хотя это происходит довольно редко.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы золедроновой кислоты. В начале лечения у пациентов с метастазами в костях с легкой и умеренной почечной недостаточностью рекомендуются более низкие дозы золедроновой кислоты. При нарушении функции почек лечение следует отменить. Терапию золедроновой кислотой возобновляют после возвращения уровня креатинина к значению в пределах 10% от начальной величины. Терапию препаратом следует возобновлять в той же дозе, что и до прерывания лечения. Ввиду потенциального воздействия золедроновой кислоты на функцию почек, отсутствие данных клинической безопасности у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (в клинических испытаниях определялась при значениях креатинина в сыворотке крови ≥ 400 мкмоль/л или $\geq 4,5$ мг/дл для пациентов с гиперкальциемией, индуцированной опухолью и ≥ 265 мкмоль/л или $\geq 3,0$ мг/дл для пациентов с раком и метастазами в костях соответственно) в начале терапии и наличии только ограниченных фармакокинетических данных у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью в начале терапии (клиренс креатинина <30 мл/мин), использование золедроновой кислоты не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Клинические данные об использовании у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью ограничены, поэтому не представляется возможным оценка безопасности и выбор дозы золедроновой кислоты для данной категории пациентов.

Остеонекроз

Остеонекроз челюсти

Остеонекроз челюсти был зарегистрирован как нечастая нежелательная реакция в клинических исследованиях и в постмаркетинговом наблюдении у пациентов, получавших золедроновую кислоту.

Начало лечения или нового курса лечения должно быть отложено у пациентов с неизлеченными открытыми повреждениями мягких тканей во рту, за исключением чрезвычайных ситуаций, представляющих опасность для жизни и требующих срочной медицинской помощи. Перед лечением бисфосфонатами у пациентов с сопутствующими факторами риска рекомендуется стоматологическое обследование с соответствующей профилактической стоматологией и индивидуальной оценкой риска.

При оценке риска развития остеонекроза челюсти следует учитывать следующие факторы риска:

- Воздействие бисфосфоната (более высокий риск для сильнодействующих соединений), способ введения (повышенный риск при парентеральном введении) и кумулятивная доза бисфосфоната.
- Рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатия, инфекция), курение.
- Сопутствующая терапия: химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза (см. раздел 4.5), лучевая терапия на область шеи и головы, кортикостероиды.
- История болезни зубов, плохая гигиена полости рта, заболевания пародонта, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов) и неправильно подобранные зубные протезы.

Всем пациентам следует рекомендовать поддерживать правильную гигиену полости рта, проходить обычные стоматологические осмотры и немедленно сообщать о любых оральных симптомах, таких как подвижность зубов, боль или отек, или незаживающие язвы или выделения во время лечения золедроновой кислотой.

Во время лечения инвазивные стоматологические процедуры следует проводить только после тщательного обследования и избегать их проведения близко по времени с введением золедроновой кислоты. У пациентов, у которых развивается остеонекроз челюсти во время бисфосфонатной терапии, стоматологическая хирургия может усугубить состояние. Нет достаточных данных о том, снижает ли прекращение лечения бисфосфонатом риск развития остеонекроза челюсти у пациентов, нуждающихся в проведении стоматологических процедур.

План лечения для пациентов, у которых развился остеонекроз челюсти, должен совместно контролироваться лечащим врачом и стоматологом или ортодонтом с опытом лечения остеонекроза челюсти. Лечение золедроновой кислотой следует временно прервать до тех пор, пока состояние не разрешится, либо, факторы риска, если это возможно, будут смягчены.

Остеонекроз других анатомических структур

Сообщалось о развитии остеонекроза наружного слухового канала при приеме бисфосфонатов, в основном при длительной терапии. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового канала включают использование стероидов и химиотерапии и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Возможность развития остеонекроза наружного слухового прохода следует рассматривать у пациентов, получающих бисфосфонаты, у которых есть ушные заболевания, включая хронические инфекции уха.

Кроме того, были единичные сообщения о развитии остеонекроза других анатомических структур, включая тазобедренный сустав и бедренную кость.

Скелетно-мышечная боль

В постмаркетинговых исследованиях у пациентов, принимавших золедроновую кислоту, сообщалось о тяжелых и в отдельных случаях инвалидизирующих деформациях костей, суставной и/или мышечной боли. Однако такие сообщения были нечастыми. Время начала симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. У большинства пациентов наблюдалось облегчение симптомов после прекращения лечения. У части данных пациентов наблюдался рецидив симптомов при повторном применении золедроновой кислоты или других бисфосфонатов.

Атипичные переломы бедренной кости

Сообщалось об атипичных подвертельных и диафизарных переломах бедренной кости при проведении бисфосфонатной терапии, прежде всего у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза. Эти поперечные или короткие косые переломы могут возникать в любом месте на протяжении бедренной кости от малого

вертела до надмышечковой ямки. Эти переломы возникают после минимальной травмы или самопроизвольно, а некоторые пациенты на протяжении недель или месяцев могут испытывать боль в области бедра или паха до развития полного (завершенного) перелома бедренной кости. Часто переломы возникают с обеих сторон, поэтому при диагностировании перелома бедренной кости у пациента, получающего терапию бисфосфонатами, следует провести обследование контрлатеральной бедренной кости. Сообщалось также о медленном заживлении (срастании) этих переломов. Решение о прекращении терапии золедроновой кислотой у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости до проведения обследования должно основываться на индивидуальной оценке ожидаемой пользы и возможного риска.

Пациентов, получающих терапию золедроновой кислотой, 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 для выявления возможного незавершенного (неполного) перелома бедренной кости.

Гипокальциемия

Сообщалось о развитии гипокальциемии у пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. В случае развития тяжелой гипокальциемии отмечалось развитие сердечной аритмии и неврологических побочных эффектов (судороги, тетания и онемение). В некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу для жизни (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты одновременно с другими ЛС, способными вызывать гипокальциемию, поскольку это может привести к развитию гипокальциемии тяжелой степени (см. раздел 4.5). До начала терапии золедроновой кислотой следует измерять уровень кальция в сыворотке крови, и при необходимости гипокальциемия должна быть скорректирована. Терапия пациентов должна быть дополнена приемом кальция и витамина D.

Пациенты с бронхиальной астмой

У пациентов с аспириновой астмой наблюдались случаи бронхообструкции при применении бисфосфонатов. Несмотря на отсутствие данных клинических испытаний о подобных проявлениях на фоне лечения золедроновой кислотой, необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с аспириновой астмой.

Больные, получающие золедроновую кислоту по одному из показаний, не должны одновременно получать другие бисфосфонаты или другой препарат золедроновой кислоты по иным показаниям.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клинических исследованиях, при одновременном применении золедроновой кислоты с противоопухолевыми лекарственными средствами, антибиотиками, анальгетиками клинически значимых взаимодействий не отмечено. Золедроновая кислота незначительно связывается с белками плазмы и не ингибирует ферменты человека P450 *in vitro* (см. раздел 5.2), но никаких официальных исследований клинического взаимодействия не проводилось.

С осторожностью назначают одновременный прием бисфосфонатов с аминогликозидами, кальцитонином или петлевыми диуретиками, поскольку эти препараты могут обладать аддитивным эффектом, что приводит к более низкому уровню кальция в сыворотке в течение более длительного периода времени, чем это необходимо (см. раздел 4.4).

С осторожностью назначают золедроновую кислоту с другими потенциально нефротоксичными лекарственными средствами. Следует также обратить внимание на возможность развития гипомagneзиемии во время лечения.

У пациентов с множественной миеломой возможно повышение риска нарушения функции почек при одновременном применении золедроновой кислоты с талидомидом.

С осторожностью назначают золедроновую кислоту с анти-ангиогенными лекарственными средствами, поскольку при одновременном приеме у пациентов наблюдалось увеличение частоты развития остеонекроза челюсти.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных об использовании золедроновой кислоты у беременных женщин нет. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Золедроновая кислота противопоказана во время беременности (см. раздел 4.3). Женщинам детородного возраста следует рекомендовать соблюдать меры контрацепции во время лечения.

Лактация

Неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко у человека. Золедроновая кислота противопоказана во время грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

Потенциально неблагоприятное воздействие золедроновой кислоты на фертильность родительского и поколения F1 оценивали у крыс. Результаты показали избыточный фармакологический эффект, который, как считается, связан с ингибированием метаболизма кальция в костной ткани, что привело к околородовой гипокальциемии, эффект класса бисфосфонатов, дистонии и досрочному прекращению исследования. Таким образом, данные результаты препятствовали установлению окончательного эффекта золедроновой кислоты на фертильность у людей.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В связи с риском развития побочных реакций, таких как головокружение и сонливость, при применении препарата, во время лечения необходимо избегать управления автотранспортом и занятия видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В течение трех дней после введения золедроновой кислоты обычно сообщалось об острой фазовой реакции, которая включала такие симптомы, как боль в костях, лихорадку, усталость, артралгию, миалгию, судороги и артрит с последующим отеком суставов; эти симптомы обычно разрешаются в течение нескольких дней (см. описание данных побочных реакций).

Ниже перечислены важные выявленные риски при приеме золедроновой кислоты по утвержденным показаниям: нарушение функции почек, остеонекроз челюсти, острая фазовая реакция, гипокальциемия, фибрилляция предсердий, анафилаксия, интерстициальное заболевание легких. Частота для каждого из указанных идентифицированных рисков показана в таблице ниже.

В таблице ниже представлены данные о нежелательных реакциях, полученных из клинических испытаний, постмаркетинговых исследований преимущественно при длительном лечении золедроновой кислотой в дозе 4 мг.

Побочные реакции оцениваются по частоте, начиная от очень частых, следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$), неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Анемия
Нечасто	Тромбоцитопения, лейкопения
Редко	Панцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Редко	Ангioneвротический отек
<i>Нарушения психики</i>	
Нечасто	Тревога, нарушение сна
Редко	Спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль
Нечасто	Головокружение, парестезия, дисгевзия, гипестезия, гиперестезия, тремор, бессонница
Очень редко	Судороги, гипестезия и тетания (вторичная по отношению к гипокальциемии)
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>	
Часто	Конъюнктивит
Нечасто	Затуманенное зрение, склерит, воспаление глаза
Редко	Увеит
Очень редко	Эписклерит
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
Нечасто	Гипертензия, гипотензия, фибрилляция предсердий, гипотензия, ведущая к обмороку или сосудистому коллапсу
Редко	Брадикардия, сердечная аритмия (вторичная по отношению к гипокальциемии)
<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Диспноэ, кашель, бронхоконстрикция
Редко	Интерстициальная болезнь легких
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто	Тошнота, рвота, снижение аппетита
Нечасто	Диарея, запор, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	
Нечасто	Зуд, сыпь, включая эритематозную и макулезную сыпь с возрастающим потоотделением
<i>Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани</i>	
Часто	Боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль
Нечасто	Мышечные спазмы, остеонекроз челюсти
Очень редко	Остеонекроз наружного слухового прохода (нежелательные реакции класса бисфосфонатов) и других анатомических структур в том числе бедренной кости и тазобедренного сустава
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто	Почечная недостаточность
Нечасто	Острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия
Редко	Приобретенный синдром Фанкони
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>	
Часто	Лихорадка, гриппоподобный синдром (включая усталость, оцепенение, чувство общего недомогания и приливы)

Нечасто	Астения, периферический отек, реакция в месте введения, включая боль, раздражение, отек, затвердение), боль в груди, увеличение веса, анафилактическая реакция/шок, крапивница
Редко	Артрит и отек сустава как симптом острофазной реакции
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Гипофосфатемия
Часто	Повышение значений креатина и мочевины в крови, гипокальциемия
Нечасто	Гипомагниемия, гипокалиемия
Редко	Гиперкалиемия, гипернатриемия

Описание определенных побочных реакций

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты ассоциировано с сообщениями о почечной дисфункции. В объединенном анализе данных по безопасности из предрегистрационных испытаний золедроновой кислоты у пациентов с злокачественными новообразованиями с костными метастазами частота побочных эффектов, связанных с почечной недостаточностью, которые предположительно связаны с золедроновой кислотой (побочные реакции), была следующей: множественная миелома (3,2%), рак предстательной железы (3,1%), рак молочной железы (4,3%), рак легкого и другие солидные опухоли (3,2%). Факторы, которые могут увеличить потенциал ухудшения функции почек, включают в себя дегидратацию, предшествующую почечную недостаточность, множественные циклы введения золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также сопутствующее использование нефротоксичных лекарственных препаратов или использование более короткого времени инфузии, чем рекомендуется в настоящее время. Ухудшение функции почек, прогрессирование почечной недостаточности и диализ были зарегистрированы у пациентов после начальной дозы или в разовой дозе 4 мг золедроновой кислоты (см. раздел 4.4).

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти, преимущественно у больных раком, получавших лекарственные средства, которые ингибируют резорбцию кости, например золедроновую кислоту (см. раздел 4.4). Многие из этих пациентов также получали химиотерапию и кортикостероиды и имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит. Большинство сообщений относятся к онкологическим больным после удаления зубов или других стоматологических операций.

Фибрилляция предсердий

В течение одного 3-летнего рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования, которое оценивало эффективность и безопасность золедроновой кислоты 5 мг один раз в год в сравнении с плацебо в лечении постменопаузального остеопороза (ПМО), общая частота фибрилляции предсердий составляла 2,5% (96 из 3,862) и 1,9% (75 из 3,852) у пациентов, получавших золедроновую кислоту 5 мг и плацебо, соответственно. Частота фибрилляции предсердий серьезных нежелательных эффектов составила 1,3% (51 из 3,862) и 0,6% (22 из 3,852) у пациентов, получавших золедроновую кислоту 5 мг и плацебо соответственно. Дисбаланс, наблюдаемый в этом исследовании, не наблюдался в других исследованиях с золедроновой кислотой, в том числе с Зомета (золедроновая кислота) в дозе 4 мг каждые 3-4 недели у пациентов с новообразованиями. Механизм увеличения частоты фибрилляции предсердий в этом единственном клиническом исследовании неизвестен.

Реакция «острой фазы»

Эта неблагоприятная лекарственная реакция состоит из совокупности симптомов, которые включает в себя лихорадку, миалгию, головную боль, боль в конечностях,

тошноту, рвоту, диарею артралгию и артрит с последующим отеком сустава. Время начала ≤ 3 дней после инфузии золедроновой кислоты, и реакция также упоминается с использованием терминов «гриппоподобные» или «последозовые» симптомы.

Атипичные переломы бедренной кости

Во время постмаркетингового опыта сообщалось о следующих реакциях (редко): атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (побочная реакция класса бисфосфонатов).

Гипокальциемия, связанная с нежелательными лекарственными эффектами

Гипокальциемия является важным установленным риском при приеме золедроновой кислоты по утвержденным показаниям. Основываясь на обзоре как клинических, так и постмаркетинговых данных, имеются достаточные доказательства для поддержки взаимосвязи между терапией золедроновой кислотой, зарегистрированными событиями гипокальциемии и вторичным развитием сердечной аритмии. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи между гипокальциемией и вторичными неврологическими событиями, сообщаемыми в этих случаях, включая: судороги, гипoaстезию и тетанию (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Клинический опыт острой передозировки золедроновой кислотой ограничен. Сообщалось об ошибочном введении доз до 48 мг золедроновой кислоты. Пациенты, получившие дозы выше рекомендованных (см. раздел 4.2), должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку наблюдались нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) и нарушения уровней электролитов в сыворотке (включая кальций, фосфор и магний). В случае гипокальциемии, инфузии глюконата кальция следует назначать по клиническим показаниям.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на минерализацию костей. Бисфосфонаты.

АТС: M05BA08.

5.1.1 Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Золедроновая кислота относится к классу бисфосфонатов, обладающих избирательным селективным действием на костную ткань. Является ингибитором остеокластической резорбции кости.

Селективное действие бисфосфонатов обусловлено высоким сродством к минерализованной костной ткани, однако точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. В долгосрочных исследованиях на животных золедроновая кислота ингибирует резорбцию костной ткани, не оказывая при этом нежелательного

воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

В дополнение к тому, что золедроновая кислота является мощным ингибитором резорбции кости, золедроновая кислота также обладает несколькими противоопухолевыми свойствами, которые могут способствовать ее общей эффективности при лечении метастатического заболевания костей. В доклинических исследованиях были продемонстрированы следующие свойства:

- In vivo: ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; отмечается антиангиогенная и противоболевая активность.
- In vitro: ингибирование пролиферации остеобластов, прямая цитостатическая и проапоптогическая активность на опухолевые клетки, синергетический цитостатический эффект с другими цитотоксическими лекарственными средствами, антиадгезивная/инвазивная активность.

Результаты клинических испытаний профилактики костных осложнений у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями

В первом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании сравнивали применение золедроновой кислоты 4 мг с плацебо для профилактики костных осложнений (SRE) у пациентов с раком предстательной железы. Золедроновая кислота 4 мг значительно уменьшала долю пациентов, имеющих, по крайней мере, один вид осложнений со стороны костной системы (SRE), задерживала среднее время до первого SRE на > 5 месяцев и уменьшала ежегодную частоту событий на пациента – уровень костных осложнений. Анализ множественных событий показал снижение риска на 36% при развитии SRE в группе, получавшей золедроновую кислоту в дозе 4 мг по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг, отмечалось меньшее увеличение боли, чем у тех пациентов, которые получали плацебо, и различия были значимы на 3, 9, 21 и 24 месяца. Пациенты, получавшие золедроновую кислоту в дозе 4 мг, меньше страдали от патологических переломов. Эффективность лечения была менее выражена у пациентов с бластическими поражениями. Результаты эффективности приведены в таблице 3.

Таблица 3: Результаты эффективности (пациенты с раком предстательной железы, получавшие гормональную терапию)						
	Любые SRE (+индуцированная опухолью гиперкальциемия)		Переломы *		Лучевая терапия костей	
	Золедроновая кислота	Плацебо	Золедроновая кислота	Плацебо	Золедроновая кислота	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Доля пациентов с SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-значение	0,028		0,052		0,119	
Среднее время до SRE (дней)	488	321	Не достигнуто	Не достигнуто	Не достигнуто	640
p-значение	0,009		0,020		0,055	
Показатель костной заболеваемости	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-значение	0,005		0,023		0,060	

Снижение риска страдания от множественных событий ** (%)	36	-	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
р-значение	0,002		Не применимо		Не применимо	

* Включая вертебральные и невертебральные переломы.

** Количество всех явлений со стороны костной системы, общее количество, а также время до каждого события во время исследования.

Во втором исследовании, включающем солидные опухоли, за исключением рака молочной железы или предстательной железы, золедроновая кислота в дозе 4 мг значительно уменьшала долю пациентов с SRE, откладывала среднее время до первого SRE на > 2 месяца и уменьшала коэффициент осложнений со стороны костной системы. Анализ множественных событий показал снижение риска на 30,7% при развитии SRE в группе золедроновой кислоты в дозе 4 мг по сравнению с группой плацебо. Результаты эффективности представлены в таблице 4.

Таблица 4: Результаты эффективности (пациенты с солидными опухолями, за исключением рака молочной железы и рака предстательной железы)

	Любые SRE (+индуцированная опухолью гиперкальциемия)		Переломы *		Лучевая терапия костей	
	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо
N	257	250	257	250	257	250
Доля пациентов с SRE (%)	39	48	16	22	29	34
р-значение	0,039		0,064		0,173	
Среднее время до SRE (дней)	236	155	Не достигнуто	Не достигнуто	424	307
р-значение	0,009		0,020		0,079	
Показатель костной заболеваемости	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
р-значение	0,012		0,066		0,099	
Снижение риска страдания от множественных событий ** (%)	30,7	-	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
р-значение	0,003		Не применимо		Не применимо	

* Включая вертебральные и невертебральные переломы.

** Количество всех явлений со стороны костной системы, общее количество, а также время до каждого события во время исследования.

В третьем рандомизированном, двойном слепом исследовании III фазы, введение золедроновой кислоты в дозе 4 мг или памидроната в дозе 90 мг каждые 3-4 недели сравнивали у пациентов с множественной миеломой или раком молочной железы с, по меньшей мере, одним поражением кости. Результаты показали, что золедроновая

кислота в дозе 4 мг показала сравнимую эффективность с памидронатом в дозе 90 мг для профилактики SRE. Анализ множественных событий показал значительное снижение риска на 16% у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг, по сравнению с пациентами, получавшими памидронат. Результаты эффективности представлены в таблице 5.

Таблица 5: Результаты эффективности (пациенты с раком молочной железы и множественной миеломой)						
	Любые SRE (+индуцированная опухолью гиперкальциемия)		Переломы *		Лучевая терапия костей	
	Золедроновая кислота 4 мг	Памидронат 90 мг	Золедроновая кислота 4 мг	Памидронат 90 мг	Золедроновая кислота 4 мг	Памидронат 90 мг
N	561	555	561	555	561	555
Доля пациентов с SRE (%)	48	52	37	39	19	24
р-значение	0,198		0,653		0,037	
Среднее время до SRE (дней)	376	356	Не достигнуто	714	Не достигнуто	Не достигнуто
р-значение	0,151		0,672		0,026	
Показатель костной заболеваемости	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
р-значение	0,084		0,614		0,015	
Снижение риска страдания от множественных событий ** (%)	16	-	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
р-значение	0,03		Не применимо		Не применимо	

* Включая вертебральные и невертебральные переломы.

** Количество всех явлений со стороны костной системы, общее количество, а также время до каждого события во время исследования.

Золедроновая кислота в дозе 4 мг также изучалась в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 228 пациентов с задокументированными метастазами в костях на фоне рака молочной железы, с целью оценить влияние 4 мг золедроновой кислоты на отношение скорости развития события со стороны костной системы (SRE), рассчитанное как общее количество событий SRE (исключая гиперкальциемию и скорректированное по предыдущим переломам), разделенное на общий период риска. Пациенты получали либо 4 мг золедроновой кислоты, либо плацебо каждые четыре недели в течение одного года. Пациенты были равномерно распределены по группам, 1 группа получала лечение золедроновой кислотой и 2 группа получала плацебо.

Показатель SRE (события/человеко-год) составлял 0,628 для золедроновой кислоты и 1,096 для плацебо. Доля пациентов с, по меньшей мере, одним SRE (исключая гиперкальциемию) составила 29,8% в группе, получавшей золедроновую кислоту, по сравнению с 49,6% в группе плацебо ($p = 0,003$). Медианное время начала первого SRE не было достигнуто в группе, пролеченной золедроновой кислотой, в конце

исследования и значительно удлинилось по сравнению с плацебо ($p = 0,007$). Золедроновая кислота в дозе 4 мг уменьшала риск SRE на 41% при анализе многократных событий (отношение риска = 0,59, $p = 0,019$) по сравнению с плацебо. В группе, получавшей золедроновую кислоту, статистически значимое улучшение показателей боли (с использованием краткого опросника оценки выраженности болевого синдрома, BPI) наблюдалось через 4 недели и в каждый последующий контрольный момент времени на протяжении исследования по сравнению с плацебо. Оценка боли для золедроновой кислоты была систематически ниже базового значения, а уменьшение боли сопровождалось тенденцией снижения количества приема анальгетиков.

Результаты клинических испытаний в лечении индуцированной опухолью гиперкальциемии

Клинические исследования по лечению индуцированной опухолью гиперкальциемии показали, что влияние золедроновой кислоты характеризуется снижением уровня кальция в сыворотке крови и экскреции кальция с мочой. В исследованиях I фазы с подбором дозы у пациентов с мягкой до умеренной индуцированной опухолью, гиперкальциемией, эффективные дозы были в диапазоне примерно 1,2-2,5 мг.

Для оценки влияния дозы 4 мг золедроновой кислоты в сравнении с 90 мг памидроната, результаты двух основных мультицентровых исследований у пациентов с индуцированной опухолью гиперкальциемией были объединены для заранее запланированного анализа. Наблюдалась более быстрая нормализация скорректированного кальция в сыворотке крови на 4-й день для 8 мг золедроновой кислоты и на 7-й день для 4 мг и 8 мг золедроновой кислоты. Наблюдались следующие ответы:

Таблица 6: Доля полных ответов в день в комбинированных исследованиях гиперкальциемии, индуцированной опухолью

	4 день	7 день	10 день
Золедроновая кислота 4 мг (N=86)	45,3% ($p=0,104$)	82,6% ($p=0,005$)*	88,4% ($p=0,002$)*
Золедроновая кислота 8 мг (N=90)	55,6% ($p=0,021$)*	83,3% ($p=0,010$)*	86,7% ($p=0,015$)*
Памидронат 90 мг (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-значения в сравнении с памидронатом			

Среднее время до нормокальцемии составляло 4 дня. Среднее время до рецидива (повторное увеличение кальция в сыворотке, скорректированного альбумином $\geq 2,9$ ммоль/л) составляло от 30 до 40 дней для пациентов, получавших золедроновую кислоту, в сравнении с 17 дней для пациентов, получавших памидронат 90 мг (значения p : 0,001 для 4 мг и 0,007 для 8 мг золедроновой кислоты). Не было статистически значимых различий между дозами золедроновой кислоты.

В клинических испытаниях 69 пациентов, у которых наблюдался рецидив или были резистентны к первоначальному лечению (золедроновая кислота 4 мг, 8 мг или памидронат 90 мг), получали лечение золедроновой кислотой в дозе 8 мг. Частота ответа у этих пациентов составила около 52%. Поскольку эти пациенты повторно пролечены дозой только 8 мг, нет данных, позволяющих сравнивать с дозой 4 мг золедроновой кислоты.

В клинических испытаниях, проведенных у пациентов с гиперкальциемией, индуцированной опухолью, общий профиль безопасности среди всех трех групп лечения (золедроновая кислота 4 и 8 мг и памидронат 90 мг) был сходным по типам и степени тяжести.

Дети

Результаты клинических исследований лечения тяжелого несовершенного остеогенеза у детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет

Влияние золедроновой кислоты (внутривенно) на лечение детей и подростков (в возрасте от 1 до 17 лет) с тяжелой степенью остеогенеза (типы I, III и IV) сравнивали с памидронатом (внутривенно) в одном международном, мультицентровом, рандомизированном, открытом исследовании с 74 и 76 пациентами в каждой группе лечения, соответственно. Период исследуемого вида лечения составлял 12 месяцев, с предшествующим 4 - 9-недельным периодом скрининга, в течение которого витамин D и добавки элементарного кальция принимались в течение, по меньшей мере, 2 недель. По клиническому протоколу пациенты в возрасте от 1 до 3 лет получали 0,025 мг/кг золедроновой кислоты (до максимальной разовой дозы 0,35 мг) каждые 3 месяца, а пациенты в возрасте от 3 до 17 лет получали 0,05 мг/кг золедроновой кислоты (до максимальной разовой дозы 0,83 мг) каждые 3 месяца. Было проведено дополнительное исследование, чтобы изучить долгосрочную общую и почечную безопасность применения одного раза в год или дважды в год золедроновой кислоты в течение 12-месячного периода расширенного лечения у детей, которые завершили один год лечения либо золедроновой кислотой, либо памидронатом в основном исследовании.

Первичной конечной точкой исследования было процентное изменение от исходного уровня минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника (МПК) после 12 месяцев лечения. Оценочные эффекты лечения МПК были сходными, но дизайн исследования был недостаточно устойчивым, чтобы установить не самую низкую эффективность для золедроновой кислоты. В частности, не было явных доказательств эффективности при случаях переломов или боли. Переломы (побочные эффекты) длинных трубчатых костей нижних конечностей отмечались примерно в 24% (бедренная кость) и 14% (большая берцовая кость) у пациентов, получавших золедроновую кислоту, в сравнении с 12% и 5% у пациентов, получавших памидронат, с тяжелым несовершенным остеогенезом, независимо от типа и причинно-следственной связи заболевания, но общая частота переломов была сопоставимой для пациентов, получавших золедроновую кислоту, и пациентов, получавших памидронат: 43% (32/74) в сравнении с 41% (31/76). Интерпретация риска перелома искажается тем фактом, что переломы являются общими событиями у пациентов с тяжелым несовершенным остеогенезом, как часть процесса болезни.

Побочные реакции, наблюдаемые у этой популяции, были подобны тем, которые ранее наблюдались у взрослых с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костной ткани (см. раздел 4.8). Побочные реакции, ранжированные по частоте, представлены в таблице 7. Используется следующая стандартная классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным).

Таблица 7: Нежелательные эффекты, наблюдаемые у детей с тяжелым несовершенным остеогенезом¹

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>	
Часто	Тахикардия
<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Ринофарингит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Тошнота, рвота
Часто	Боль в животе

<i>Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани</i>	
Часто	Боль в конечностях, артралгия, мышечно-скелетная боль
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Гипертермия, усталость
Часто	Острая фазовая реакция, боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Гипокальциемия
Часто	Гипофосфатемия

Неблагоприятные эффекты, происходящие с частотой <5%, были оценены с медицинской точки зрения, и было показано, что эти случаи согласуются с хорошо известным профилем безопасности золедроновой кислоты (см. раздел 4.8)

У детей и подростков с тяжелым несовершенным остеогенезом, прием золедроновой кислоты, по-видимому, был связан с более выраженным риском развития острой фазовой реакции, гипокальциемии и необъяснимой тахикардии по сравнению с памидронатом, но эта разница снижалась после последующих инфузий.

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от требований по представлению результатов исследований с золедроновой кислотой во всех подгруппах в педиатрической популяции при лечении гиперкальциемии, индуцированной опухолью, и предотвращении событий, связанных со скелетом у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костной ткани (см. раздел 4.2 касательно информации по использованию у детей и подростков).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика была изучена у 64 больных раком с костными метастазами после однократного и повторных (в течение 28 дней) введений 2, 4, 8 или 16 мг с продолжительностью инфузии 5 или 15 мин. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы.

После начала инфузии концентрация в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая C_{max} в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10 % после 4 часов и на менее чем 1 % от максимальной концентрации через 24 часа с дальнейшим длительным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1% от максимальной концентрации, до повторной инфузии на 28 день.

Связь с белками плазмы – 56 %. Не подвергается метаболизму. Выводится почками в неизмененном виде в 3 этапа: 1 и 2 фазы – быстрое выведение препарата из системного кровотока, с $T_{1/2}$ – 0,24 ч и 1,87 ч соответственно, и 3 фаза – длительная, с $T_{1/2}$ – 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 часов в моче обнаруживается 23-55 %. Остальное количество препарата связывается с костной тканью, после чего происходит медленное обратное его высвобождение в системный кровоток и выведение почками; с калом выводится менее 3 %. Общий плазменный клиренс – 2,54-7,54 л/ч. Он не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30 % в конце инфузии, но не влияет на площадь под фармакокинетической кривой.

Межиндивидуальные колебания фармакокинетических данных золедроновой кислоты были высокими, как и для других бисфосфонатов.

Фармакокинетические данные для золедроновой кислоты отсутствуют у пациентов с гиперкальциемией или у пациентов с печеночной недостаточностью. Золедроновая кислота не ингибирует цитохром P450 человека *in vitro*, не биотрансформируется и в исследованиях на животных < 3% от введенной дозы выводится с фекалиями, что

предполагает, что функция печени не играет роли в фармакокинетике золедроновой кислоты.

Почечный клиренс положительно коррелирует с клиренсом креатинина и составляет 42-108 % от клиренса креатинина, составляющего в среднем 55-113 %. У пациентов с тяжелой (клиренс креатинина 20 мл/мин) и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50 мл/мин) клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72 % соответственно от значений клиренса препарата у пациентов с клиренсом креатинина 84 мл/мин. Доступны ограниченные фармакокинетические данные у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин).

В исследовании *in vitro* золедроновая кислота показала низкую аффинность к клеточным компонентам крови человека со средним значением концентрации крови в плазме 0,59 в диапазоне концентраций от 30 нг/мл до 5000 нг/мл. Связывание с белками плазмы низкое, при этом несвязанная фракция составляет от 60% при 2 нг/мл до 77% при 2000 нг/мл золедроновой кислоты.

Особые категории пациентов

Дети и подростки

Ограниченные фармакокинетические данные у детей с тяжелым несовершенным остеогенезом показывают, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей в возрасте от 3 до 17 лет аналогична таковой у взрослых с аналогичным уровнем дозы мг/кг. Возраст, масса тела, пол и клиренс креатинина, по-видимому, не влияют на системное воздействие золедроновой кислоты.

5.3 Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Самая высокая не летальная однократная внутривенная доза составляла 10 мг/кг массы тела для мышей и 0,6 мг/кг для крыс.

Субхроническая и хроническая токсичность

Золедроновая кислота хорошо переносилась при подкожном введении крысам и внутривенном введении собакам в дозах до 0,02 мг/кг в день в течение 4 недель. Введение дозы 0,001 мг/кг/день подкожно крысам и внутривенное введение дозы 0,005 мг/кг однократно каждые 2-3 дня собакам в течение 52 недель также хорошо переносилось.

Наиболее частые полученные данные в исследованиях повторных доз: увеличение первичного губчатого слоя в метафизах длинных костей у растущих животных почти при всех дозах, что нашло отражение в фармакологической антирезорбтивной активности соединения.

Предел безопасности относительно почечных эффектов был узким в долгосрочных исследованиях повторной дозы при парентеральном введении животным, но кумулятивные максимальные дозы, не вызывающие обнаруживаемого вредного воздействия (NOAELs) в разовой дозе (1,6 мг/кг) и исследованиях с множественной дозой не более одного месяца (0,06-0,6 мг/кг/сут) не указывали на почечные эффекты при дозах, эквивалентных или превышающих наивысшую целевую терапевтическую дозу для человека. Долгосрочное повторное введение препарата в дозах, заключенных в рамках наивысшей предполагаемой терапевтической дозы золедроновой кислоты для человека, оказывало токсическое воздействие на другие органы, включая желудочно-кишечный тракт, печень, селезенку и легкие, а также в местах внутривенного введения.

Репродуктивная токсичность

Золедроновая кислота обладала тератогенным потенциалом у крыс при подкожном введении в дозах $\geq 0,2$ мг/кг. Хотя у кроликов не наблюдалось никакой тератогенности или фетотоксичности, было установлено токсическое действие у беременных самок. Дистония наблюдалась при самой низкой дозе (0,01 мг/кг массы тела), испытанной у

крысы.

Мутагенность и канцерогенность

Золедроновая кислота не обладала мутагенностью в тестах на мутагенность, и в исследованиях канцерогенности не проявляла никаких доказательств канцерогенного потенциала.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Каждый флакон содержит *вспомогательные вещества*:

- маннитол (маннит),
- натрия цитрат 5,5-водный (в пересчете на безводное вещество) (E331).

6.2 Несовместимость

Лекарственное средство нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии в течение не менее 15 минут с использованием отдельной инфузионной системы.

6.3 Срок годности

2 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном и невидимом для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 4 мг активного вещества во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов вместе с листком-вкладышем в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Дополнительная информация по введению золедроновой кислоты, включая руководство по приготовлению уменьшенных доз, приведена в разделе 4.2.

При приготовлении инъекционного раствора необходимо соблюдать асептические условия.

Следует использовать только прозрачный раствор без частиц и с неизмененным цветом.

Не рекомендуется утилизировать неиспользованный раствор золедроновой кислоты через бытовую канализацию.

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожать в соответствии с принятыми правилами по обращению с цитотоксическими соединениями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

Дата перерегистрации:

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА