

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Золедроновая кислота, 4 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит: *действующее вещество* - золедроновая кислота 4 мг (в виде золедроновой кислоты моногидрата).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Порошок или пористая масса белого цвета. Гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Профилактика осложнений со стороны костной системы (патологические переломы, компрессия позвоночника, необходимость проведения лучевой терапии или оперативных вмешательств на костях, гиперкальциемия, индуцированная опухолью) у взрослых пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями костей.
- Лечение взрослых пациентов с гиперкальциемией, индуцированной опухолью.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Препарат должен назначаться пациентам и вводиться только медицинским персоналом, имеющим опыт внутривенного введения бисфосфонатов. Пациентам, получающим препарат Золедроновая кислота, следует предоставить листок-вкладыш (инструкцию по применению).

Режим дозирования

Профилактика осложнений со стороны костной системы у пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями костей

Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза препарата составляет 4 мг в виде инфузии каждые 3-4 недели. Пациентам также следует назначить перорально препараты кальция в дозе 500 мг в сутки и витамина D в дозе 400 МЕ в сутки.

При принятии решения о лечении золедроновой кислотой 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 пациенты и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза препарата для лечения гиперкальциемии (уровень кальция в сыворотке

крови, скорректированный по альбумину, ≥ 12 мг/дл или 3.0 ммоль/л) составляет 4 мг золедроновой кислоты однократно.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Гиперкальциемия, индуцированная опухолью

Лечение гиперкальциемии у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек возможно только после тщательной оценки риска и ожидаемой пользы терапии. В клинические исследования не были включены пациенты с уровнем креатинина в сыворотке >400 мкмоль/л или >4.5 мг/дл. Пациентам с уровнем креатинина в сыворотке <400 мкмоль/л или <4.5 мг/дл коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.4).

Профилактика осложнений со стороны костной системы у пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями костей

В начале лечения золедроновой кислотой у пациентов с множественной миеломой или метастатическим поражением костей при солидных опухолях следует определить уровень креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина. Клиренс креатинина рассчитывается по уровню креатинина в сыворотке крови с использованием формулы Кокрофта-Голта. Препарат не рекомендуется назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). В клинические испытания с золедроновой кислотой не были включены пациенты с уровнем креатинина в сыворотке >265 мкмоль/л или >3.0 мг/дл.

У пациентов с метастатическим поражением костей с легкими или умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуются следующие дозы золедроновой кислоты (см. также раздел 4.4):

Исходный уровень клиренса креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая 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 целевого значения AUC 0.66 (мг·ч/л) (клиренс креатинина 75 мл/мин). Ожидается, что уменьшение дозы у пациентов с нарушением функции почек позволит достичь такого же значения AUC, как у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл/мин.

После начала терапии следует определять концентрацию сывороточного креатинина перед введением каждой дозы препарата. При выявлении нарушений функции почек лечение золедроновой кислотой следует приостановить.

В клинических исследованиях ухудшение функции почек определялось следующим образом:

- для пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке (<1.4 мг/дл или <124 мкмоль/л), увеличение уровня на 0.5 мг/дл или 44 мкмоль/л;
- для пациентов с повышенным исходным уровнем креатинина в сыворотке (>1.4 мг/дл или

>124 мкмоль/л), увеличение уровня на 1.0 мг/дл или 88 мкмоль/л.

В клинических исследованиях терапию золедроновой кислотой возобновляли только после уменьшения уровня креатинина до значений в пределах 10% от исходной величины (см. раздел 4.4). Терапию препаратом следует возобновить 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 дозированию не могут быть сделаны.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат Золедроновая кислота, 4 мг, восстановленный и разведенный в 100 мл (см. раздел 6.6), следует вводить однократно внутривенно капельно в течение не менее 15 минут.

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек рекомендуется снижение дозы препарата (см. выше подраздел «Режим дозирования» и раздел 4.4).

Инструкция по приготовлению уменьшенных доз препарата

При необходимости, отберите соответствующий объем восстановленного раствора (4 мг/5 мл):

- 4.4 мл для дозы 3.5 мг,
- 4.1 мл для дозы 3.3 мг,
- 3.8 мл для дозы 3.0 мг.

Инструкции по восстановлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Набранное количество восстановленного раствора необходимо развести в 100 мл стерильного 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Полученный раствор следует вводить однократно внутривенно в течение не менее 15 минут.

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с любыми другими препаратами или с растворами, содержащими кальций и другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера лактат. Для введения приготовленного раствора золедроновой кислоты всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

Пациенты должны быть хорошо гидратированы до и после введения золедроновой кислоты.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к золедроновой кислоте (и другим бисфосфонатам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Кормление грудью (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

Перед инфузией препарата следует убедиться, что пациент адекватно гидратирован.

Следует избегать чрезмерной гидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

После начала терапии золедроновой кислотой необходим тщательный контроль уровня кальция, фосфора и магния в сыворотке крови (стандартные параметры метаболизма,

связанные с гиперкальциемией). При возникновении гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомагниемии может потребоваться кратковременная дополнительная терапия. У пациентов с нелеченной гиперкальциемией, как правило, имеется нарушение функции почек, поэтому необходим тщательный мониторинг функции почек у данной категории пациентов.

Пациентам, получающим лечение препаратом Золедроновая кислота, не следует одновременно назначать другие препараты, содержащие золедроновую кислоту или другие бисфосфонаты, поскольку комбинированные эффекты этих препаратов неизвестны.

Пациенты с нарушением функции почек

Решение о лечении золедроновой кислотой пациентов с гиперкальциемией, индуцированной опухолью, и нарушениями функции почек следует принимать только после тщательной оценки риска и ожидаемой пользы терапии.

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

Были получены сообщения о нарушении функции почек при применении золедроновой кислоты. К факторам риска ухудшения функции почек относятся обезвоживание, предшествующее нарушение функции почек, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных препаратов. Несмотря на то, что риск нарушения функции почек снижается при введении золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение 15 минут, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности, возникновения необходимости в проведении гемодиализа после первого или однократного применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг. Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови наблюдалось также у некоторых пациентов при длительном применении золедроновой кислоты в рекомендуемых дозах для профилактики костных осложнений, хотя и менее часто.

Перед каждым введением препарата следует определять уровень креатинина в сыворотке крови. У пациентов с костными метастазами и легкими и умеренными нарушениями функции почек в начале лечения рекомендуется применение более низкой дозы золедроновой кислоты. При выявлении нарушений функции почек лечение золедроновой кислотой следует приостановить. Терапию золедроновой кислотой следует возобновить только после уменьшения уровня креатинина до значений в пределах 10% от исходной величины. Терапию препаратом следует возобновить в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Принимая во внимание потенциальное влияние золедроновой кислоты на функцию почек, отсутствие данных о клинической безопасности у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (в клинических исследованиях тяжелые нарушения функции почек устанавливали при уровне креатинина сыворотки ≥ 400 мкмоль/л или ≥ 4.5 мг/дл у пациентов с гиперкальциемией, обусловленной злокачественными опухолями, и ≥ 265 мкмоль/л или ≥ 3.0 мг/дл у пациентов с раком и костными метастазами) и наличие только ограниченных фармакокинетических данных для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), применение препарата Золедроновая кислота не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью доступны лишь ограниченные клинические данные, конкретные рекомендации для этой группы пациентов не могут быть предоставлены.

Остеонекроз

Остеонекроз челюсти

В клинических исследованиях у пациентов, получавших золедроновую кислоту, редко сообщалось о случаях развития остеонекроза челюсти. Постмаркетинговый опыт и данные литературы свидетельствуют о более высокой частоте сообщений о развитии остеонекроза челюсти в зависимости от типа опухоли (прогрессирующий рак молочной железы, множественная миелома). Исследование показало, что развитие остеонекроза челюсти чаще встречалось у пациентов с миеломой по сравнению с другими видами рака (см. раздел 5.1).

У пациентов с незажившими открытыми поражениями мягких тканей полости рта, следует отложить начало лечения или новый курс лечения золедроновой кислотой, за исключением случаев неотложных медицинских ситуаций. У пациентов с сопутствующими факторами риска перед лечением бисфосфонатами рекомендуется провести стоматологическое обследование и выполнить необходимые профилактические процедуры, а также индивидуально оценить соотношение риск-польза.

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

- активность бисфосфоната (более высокий риск наблюдается у сильнодействующих препаратов), способ введения (более высокий риск при парентеральном введении) и кумулятивная доза бисфосфоната;
- онкологическое заболевание, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекционные заболевания), курение;
- сопутствующая терапия: химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза (см. раздел 4.5), лучевая терапия в области шеи и головы, кортикостероиды;
- стоматологические заболевания в анамнезе, плохая гигиена полости рта, заболевания пародонта, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов) и неправильно подобранные зубные протезы.

Всем пациентам следует рекомендовать поддерживать хорошую гигиену полости рта, проходить регулярные стоматологические осмотры и немедленно сообщать о любых симптомах в полости рта, таких как подвижность зубов, боль или отек, 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 на фоне терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти, проведение инвазивного стоматологического вмешательства может способствовать ухудшению состояния. Для пациентов, нуждающихся в проведении стоматологических процедур, не получено данных, что прерывание лечения бисфосфонатами до стоматологического вмешательства снижает риск развития остеонекроза челюсти.

План лечения для пациентов, у которых развился остеонекроз челюсти, должен

разрабатываться совместно лечащим врачом и стоматологом или хирургом-стоматологом, имеющим опыт лечения остеонекроза челюсти. Следует рассмотреть вопрос о временном прекращении лечения золедроновой кислотой до тех пор, пока состояние не разрешится и не будут снижены факторы риска, если это возможно.

Остеонекрозы другой локализации

Сообщалось о случаях развития остеонекроза наружного слухового канала при применении бисфосфонатов, главным образом, при длительной терапии. Возможные факторы риска остеонекроза включают использование стероидов и химиотерапии и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Возможность развития остеонекроза наружного слухового канала следует учитывать у пациентов, получающих бисфосфонаты, у которых наблюдаются симптомы заболеваний уха, включая хронические инфекции уха.

Также были описаны единичные случаи развития остеонекроза другой локализации, включая тазобедренный сустав и бедренную кость, в основном у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших терапию золедроновой кислотой.

Скелетно-мышечная боль

В постмаркетинговом периоде у пациентов, принимавших золедроновую кислоту, сообщалось о случаях развития сильной и в некоторых случаях приводящей к потере трудоспособности боли в костях, суставах и мышцах. Однако такие сообщения были нечастыми. Время появления симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. У большинства пациентов наблюдалось облегчение симптомов после прекращения лечения. У некоторых пациентов наблюдался рецидив симптомов при повторном применении золедроновой кислоты или других бисфосфонатов.

Атипичные переломы бедренной кости

Сообщалось о случаях атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости, в основном, у пациентов, длительное время получавших лечение по поводу остеопороза. Поперечные или короткие косые переломы могут возникать в любом месте бедренной кости от малого вертела до надмыщелковой ямки. Описанные переломы возникали после минимальной травмы или самопроизвольно. У некоторых пациентов на протяжении недель или месяцев до развития полного (завершенного) перелома бедренной кости, часто имеющего признаки стрессового перелома, может наблюдаться боль в области бедра или паха. Часто переломы возникали с обеих сторон, поэтому у пациентов, получающих бисфосфонаты, при диагностировании перелома одной бедренной кости следует провести обследование контрлатеральной бедренной кости. Сообщалось также о медленном 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 бисфосфонатами, следует предупредить о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых болях в бедре, тазобедренном суставе или паховой области. Каждый пациент, предъявляющий жалобы на такие симптомы, должен быть обследован для выявления возможного неполного перелома бедренной кости.

Гипокальциемия

Сообщалось о случаях развития гипокальциемии у пациентов, получающих лечение

золедроновой кислотой. Сообщалось о случаях сердечной аритмии и нарушениях со стороны нервной системы (включая судороги, гипестезию и тетанию) на фоне тяжелой гипокальциемии. Сообщалось о случаях тяжелой гипокальциемии, потребовавших госпитализации. В некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу для жизни (см. раздел 4.8). Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты одновременно с другими препаратами, способными вызывать гипокальциемию, поскольку это может привести к синергическому взаимодействию и развитию гипокальциемии тяжелой степени (см. раздел 4.5). Перед началом терапии золедроновой кислотой следует определить уровень кальция в сыворотке крови и устранить гипокальциемию. Пациенты должны получать адекватное восполнение препаратами кальция и витамина D.

Препарат Золедроновая кислота содержит натрий

Лекарственный препарат Золедроновая кислота содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически «не содержит натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клинических исследованиях золедроновую кислоту применяли одновременно с широко используемыми противоопухолевыми лекарственными препаратами, диуретиками, антибиотиками и анальгетиками. Клинически значимых взаимодействий не отмечено. Золедроновая кислота в незначительной степени связывается с белками плазмы и не ингибирует ферменты человека P450 *in vitro* (см. раздел 5.2), однако специальных клинических исследований по изучению взаимодействия не проводилось.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов с аминогликозидами, кальцитонином или петлевыми диуретиками, поскольку эти препараты могут иметь аддитивный эффект, приводящий к снижению уровня кальция в сыворотке крови в течение более длительного, чем требуется, периода времени (см. раздел 4.4)

Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты с другими потенциально нефротоксичными лекарственными препаратами. Следует также обратить внимание на возможность развития гипوماгнемии во время лечения.

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

Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты с антиангиогенными лекарственными препаратами, поскольку при одновременном приеме у пациентов наблюдалось увеличение частоты развития остеонекроза челюсти.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет данных о применении золедроновой кислоты во время беременности у человека. Исследования на животных с применением золедроновой кислоты показали наличие у препарата репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Золедроновую кислоту не следует применять во время беременности. Женщинам детородного возраста во время лечения золедроновой кислотой следует избегать

беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко у человека. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Влияние золедроновой кислоты на фертильность было исследовано на крысах (родители и поколение F1). Результаты показали наличие избыточного фармакологического эффекта, который, как считается, связан с ингибированием метаболизма кальция в костной ткани, что приводило к развитию перинатальной гипокальциемии (эффекту класса бисфосфонатов), дистоции и досрочному прекращению исследования. Таким образом, эти результаты не позволили определить окончательное влияние золедроновой кислоты на фертильность у человека.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нежелательные реакции, такие как головокружение и сонливость, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, поэтому во время лечения необходимо избегать управления транспортными средствами и занятий видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

4.8 Нежелательные реакции

Краткий обзор профиля безопасности

Сообщалось, что в течение трех дней после введения золедроновой кислоты наблюдались реакции острой фазы с такими симптомами, как боль в костях, лихорадка, утомляемость, артралгия, миалгия, озноб и артрит с последующим отеком суставов; эти симптомы обычно разрешались в течение нескольких дней (см. описание отдельных нежелательных реакций).

Ниже приведены важные риски при применении золедроновой кислоты: нарушение функции почек, остеонекроз челюсти, реакции острой фазы, гипокальциемия, фибрилляция предсердий, анафилаксия, интерстициальное заболевание легких. Частота возникновения каждого из этих рисков представлена в таблице ниже.

В таблице представлены данные о нежелательных реакциях, которые были зарегистрированы в ходе клинических испытаний и в постмаркетинговых отчетах, преимущественно при длительном лечении золедроновой кислотой в дозе 4 мг.

Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

<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	Ангионевротический отек
<i>Психические нарушения</i>	
Нечасто	Тревога, нарушения сна
Редко	Спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль
Нечасто	Головокружение, парестезия, дисгевзия, гипестезия, гиперестезия, тремор, сонливость
Очень редко	Судороги, гипестезия и тетания (развивающаяся вследствие гипокальциемии)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто	Конъюнктивит
Нечасто	Затуманенное зрение, склерит, воспаление глазницы
Редко	Увеит
Очень редко	Эписклерит
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Гипертензия, гипотензия, фибрилляция предсердий, гипотензия, приводящая к обмороку или сосудистому коллапсу
Редко	Брадикардия, сердечная аритмия (развивающаяся вследствие гипокальциемии)
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Одышка, кашель, бронхоспазм
Редко	Интерстициальная болезнь легких
<i>Желудочно-кишечные нарушения</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), повышенное потоотделение
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто	Боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль
Нечасто	Мышечные спазмы, остеонекроз челюсти
Очень редко	Остеонекроз наружного слухового канала (нежелательная реакция класса бисфосфонатов) и другой локализации, 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
Частота неизвестна	Тубулоинтерстициальный нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Лихорадка, гриппоподобный синдром (включая усталость, озноб, общее недомогание и приливы)
Нечасто	Астения, периферический отек, реакции в месте введения (включая боль, раздражение, отек, уплотнение), боль в груди, увеличение веса, анафилактическая реакция/шок, крапивница
Редко	Артриты и отек суставов как симптом реакции острой фазы
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Гипофосфатемия
Часто	Повышение уровня креатинина и мочевины в крови, гипокальциемия
Нечасто	Гипомагниемия, гипокалиемия
Редко	Гиперкалиемия, гипернатриемия

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты ассоциировалось с нарушением функции почек. В объединенном анализе данных по безопасности из предрегистрационных испытаний золедроновой кислоты у пациентов с злокачественными новообразованиями с поражением костей частота нежелательных реакций, связанных с нарушением функции почек, которые были предположительно связаны с применением золедроновой кислоты, была следующей: множественная миелома (3.2%), рак предстательной железы (3.1%), рак молочной железы (4.3%), рак легких и другие солидные опухоли (3.2%).

Факторы, которые могут увеличить риск ухудшения функции почек, включают в себя обезвоживание, предшествующее нарушение функции почек, многократные курсы введения золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также одновременное применение нефротоксичных лекарственных препаратов или проведение инфузии в течение более короткого времени, чем рекомендуемое. Сообщалось об ухудшении функции почек, прогрессировании нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа у пациентов после введения первой или однократной дозы золедроновой кислоты в дозе 4 мг (см. раздел 4.4).

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях развития остеонекроза челюсти, преимущественно у онкологических пациентов, получавших лекарственные препараты, ингибирующие резорбцию костей, 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 относились к случаям у онкологических больных после удаления зубов или других стоматологических вмешательств.

Фибрилляция предсердий

В 3-летнем рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, в котором оценивалась эффективность и безопасность золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год по сравнению с плацебо при лечении постменопаузального остеопороза, общая частота развития фибрилляции предсердий составила 2.5% (96 человек из 3862) в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту 5 мг, и 1.9% (75 человек из 3852) в группе пациентов, получавших плацебо. Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с фибрилляцией предсердий, составила 1.3% (51 человек из 3862) и 0.6% (22 человека из 3852) у пациентов, получавших золедроновую кислоту 5 мг, и плацебо, соответственно.

Подобный дисбаланс не отмечался в других клинических исследованиях золедроновой кислоты, в том числе при применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг 1 раз в 3-4 недели у пациентов с онкологическими заболеваниями. Причина повышения частоты развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в данном исследовании не установлена.

Реакция острой фазы

Эта нежелательная реакция представляет собой совокупность симптомов: лихорадка, миалгия, головная боль, боль в конечностях, тошнота, рвота, диарея, артралгия и артрит с последующим отеком суставов. Обычно начинается в интервале ≤ 3 дней после введения золедроновой кислоты. Данная реакция также обозначается терминами «гриппоподобные» или «постдозовые» симптомы.

Атипичные переломы бедренной кости

В ходе постмаркетингового периода редко сообщалось о развитии атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости (нежелательная реакция класса бисфосфонатов).

Нежелательные реакции, связанные с гипокальциемией

Гипокальциемия представляет собой важный идентифицированный риск при применении золедроновой кислоты по утвержденным показаниям. На основании обзора клинических исследований и постмаркетинговых случаев имеется достаточно доказательств, подтверждающих связь между терапией золедроновой кислотой, случаями гипокальциемии и вторичным развитием сердечной аритмии.

Кроме того, имеются доказательства связи между гипокальциемией и вторичными неврологическими нарушениями, о которых сообщалось в этих случаях, включая судороги, гипестезию 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 национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д.13

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Кыргызская Республика

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 0800-800-26-26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

4.9 Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний костей. Бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA08.

Золедроновая кислота относится к классу бисфосфонатов, которые обладают избирательным действием на костную ткань. Препарат подавляет резорбцию костной ткани, действуя на остеокласты.

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань 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 ингибировала резорбцию костной ткани, не оказывая при этом отрицательного влияния на формирование, минерализацию и механические свойства костей.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при метастазах в кости. В доклинических исследованиях были продемонстрированы следующие свойства:

- *in vivo*: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, что изменяет микросреду костного мозга и делает ее менее благоприятной для роста опухолевых клеток; проявляет антиангиогенную и противоболевую активность;
- *in vitro*: ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность в отношении опухолевых клеток, синергетический цитостатический эффект с другими противоопухолевыми препаратами; проявляет антиадгезивную и инвазивную активность.

Результаты клинических испытаний по профилактике костных осложнений у пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями костей

В первом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность золедроновой кислоты в дозе 4 мг с плацебо для профилактики костных осложнений у пациентов с раком предстательной железы. Применение золедроновой кислоты в дозе 4 мг значительно снизило долю пациентов, у которых возникло хотя бы одно костное осложнение, а также увеличило среднее время до первого костного осложнения более чем на 5 месяцев и снизило годовую частоту осложнений (частоту заболеваний костной системы). Анализ показал снижение риска развития костных осложнений на 36% в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг, по сравнению с плацебо. Пациенты, получавшие 4 мг золедроновой кислоты, сообщали о меньшем усилении боли, чем пациенты, получавшие плацебо. Различия были значимыми через 3, 9, 21 и 24 мес. У пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг, наблюдалось меньшее количество патологических переломов. Эффективность лечения была менее выражена у пациентов с бластическими поражениями. Результаты эффективности терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты эффективности (пациенты с раком предстательной железы, получавшие гормональную терапию)

	Любые костные осложнения (+гиперкальциемия, индуцированная)	Переломы*	Лучевая терапия костей
--	---	-----------	------------------------

	опухолью)					
	Золедро- новая кислота 4 мг	Плацебо	Золедро- новая кислота 4 мг	Плацебо	Золедро- новая кислота 4 мг	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Доля пациентов с костными осложнениями (%)	38	49	17	25	26	33
p	0.028		0.052		0.119	
Медиана времени до костного осложнения (дни)	488	321	Не достигнут о	Не достигнут о	Не достигнут о	640
p	0.009		0.020		0.055	
Частота заболеваний костной системы	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
p	0.005		0.023		0.060	
Снижение риска развития многократных осложнений** (%)	36	-	Не применим о	Не применим о	Не применим о	Не примени мо
p	0.002		Не применимо		Не применимо	

* Включая переломы позвоночника и невертебральные переломы.

** Учитывая все костные осложнения, общее количество, а также время до каждого осложнения во время исследования.

Во втором исследовании, включавшем солидные опухоли (но не рак молочной железы или рак предстательной железы), золедроновая кислота в дозе 4 мг значительно снижала долю пациентов с костными осложнениями, задерживало среднее время до первого костного осложнения более чем на 2 месяца и снижала частоту заболеваний костной системы. Статистический анализ показал снижение риска развития костных осложнений на 30.7% в группе, принимавшей золедроновую кислоту в дозе 4 мг, по сравнению с плацебо. Результаты эффективности представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты эффективности (пациенты с солидными опухолями, за исключением рака молочной железы и рака предстательной железы)

	Любые костные	Переломы*	Лучевая терапия
--	---------------	-----------	-----------------

	осложнения (+гиперкальциемия , индуцированная опухолью)				костей	
	Золедро- новая кислота 4 мг	Плацебо	Золедро- новая кислота 4 мг	Плацебо	Золедро- новая кислота 4 мг	Плацебо
N	257	250	257	250	257	250
Доля пациентов с костными осложнениями (%)	39	48	16	22	29	34
p	0.039		0.064		0.173	
Медиана времени до костного осложнения (дни)	236	155	Не достигнут о	Не достигнут о	424	307
p	0.009		0.020		0.079	
Частота заболеваний костной системы	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
p	0.012		0.066		0.099	
Снижение риска развития многократных осложнений** (%)	30.7	-	Не применим о	Не применим о	Не применим о	Не примени мо
p	0.003		Не применимо		Не применимо	

* Включая переломы позвоночника и невертебральные переломы.

** Учитывая все костные осложнения, общее количество, а также время до каждого осложнения во время исследования.

В третьем рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы сравнивали эффективность введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг или памидроната в дозе 90 мг каждые 3-4 недели у пациентов с множественной миеломой или раком молочной железы с как минимум одним поражением кости. Результаты показали, что золедроновая кислота в дозе 4 мг имеет эффективность, сравнимую с памидронатом в дозе 90 мг для профилактики костных осложнений. Статистический анализ показал значимое снижение риска на 16% у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг, по сравнению с пациентами, получавшими памидронат. Результаты эффективности представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты эффективности (пациенты с раком молочной железы и

множественной миеломой)

	Любые костные осложнения (+гиперкальциемия, индуцированная опухолью)		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 костными осложнениями (%)	48	52	37	39	19	24
p	0.198		0.653		0.037	
Медиана времени до костного осложнения (дни)	376	356	Не достигнут о	714	Не достигнут о	Не достигнут о
p	0.151		0.672		0.026	
Частота заболеваний костной системы	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
p	0.084		0.614		0.015	
Снижение риска развития многократных осложнений** (%)	16	-	Не применим о	Не применим о	Не применим о	Не применим о
p	0.03		Не применимо		Не применимо	

* Включая переломы позвоночника и невертебральные переломы.

** Учитывая все костные осложнения, общее количество, а также время до каждого осложнения во время исследования.

Также в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг у пациентов с подтвержденными костными метастазами при раке молочной железы (n=228) на частоту костных осложнений, рассчитанную как общее количество костных осложнений (исключая гиперкальциемию и с учетом предшествующих переломов), разделенное на общий период риска. Пациенты получали золедроновую кислоту в дозе 4 мг или плацебо каждые 4 недели в течение 1 года. Пациенты были равномерно распределены между группами, получавшими золедроновую кислоту и плацебо. Частота костных осложнений (число событий/человеко-год) составила

0.628 для золедроновой кислоты и 1.096 для плацебо. Доля пациентов с как минимум одним костным осложнением (исключая гиперкальцемию) составила 29.8% в группе, получавшей золедроновую кислоту, и 49.6% в группе, получавшей плацебо ($p=0.003$). К концу исследования в группе, получавшей золедроновую кислоту, не было достигнуто среднее время до начала первого костного осложнения, оно было значимо более длительным по сравнению с плацебо ($p=0.007$). Статистический анализ показал, что золедроновая кислота в дозе 4 мг уменьшала риск костных осложнений на 41% (отношение рисков = 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, ВРІ) наблюдалось через 4 недели и в каждый последующий контрольный момент времени на протяжении исследования по сравнению с плацебо (рисунок 1). Показатель выраженности боли для золедроновой кислоты был постоянно ниже исходного уровня, а уменьшение боли сопровождалось тенденцией к снижению количества приема анальгетиков.

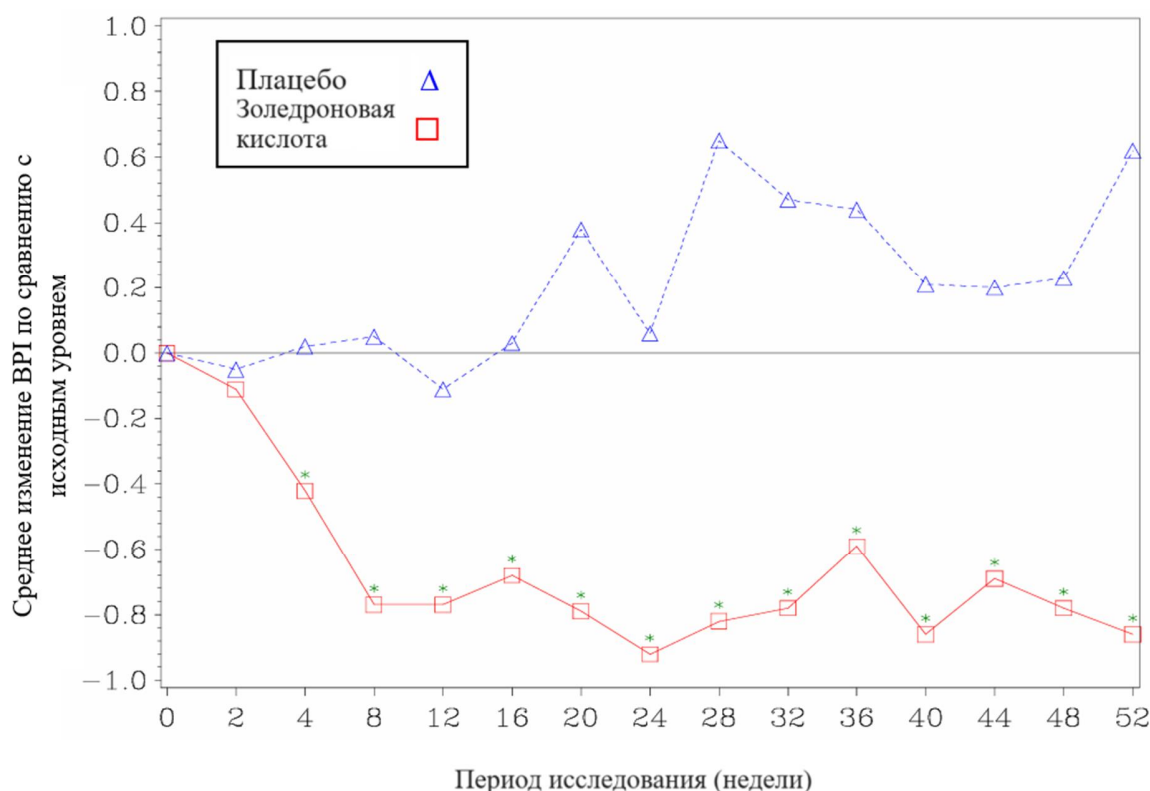


Рисунок 1. Среднее изменение от исходного уровня в баллах по краткому опроснику оценки выраженности болевого синдрома (ВРІ). Отмечены статистически значимые различия (* $p<0,05$) при сравнении групп лечения (4 мг золедроновой кислоты по сравнению с плацебо)

Результаты клинического исследования CZOL446EUS122/SWOG

Основная цель этого наблюдательного исследования заключалась в оценке совокупной

частоты развития остеонекроза челюсти через 3 года у онкологических больных с метастазами в кости, получавших золедроновую кислоту. Терапия ингибированием остеокластов, другие виды лечения рака и стоматологическая помощь проводились в соответствии с клиническими показаниями, чтобы наилучшим образом представить академическую и общественную помощь. Было рекомендовано проведение исходного стоматологического обследования, но оно не было обязательным.

Среди 3491 пациента, подлежащих оценке, были подтверждены 87 случаев диагноза остеонекроза челюсти. Общая кумулятивная частота развития остеонекроза челюсти через 3 года составила 2.8% (95% ДИ: 2.3-3.5%). Частота составила 0.8% в первый год и 2.0% во второй год. На третий год частота подтвержденного остеонекроза челюсти была самой высокой у пациентов с миеломой (4.3%) и самой низкой – у пациентов с раком молочной железы (2.4%). Число случаев подтвержденного остеонекроза челюсти было статистически значимо больше у пациентов с множественной миеломой ($p=0.03$), чем при других видах рака вместе взятых.

Результаты клинических исследований в лечении гиперкальциемии, индуцированной опухолью

Результаты клинических исследований в лечении гиперкальциемии, индуцированной опухолью, показали, что эффект золедроновой кислоты характеризуется снижением уровня кальция в плазме крови и выведением кальция с мочой. В исследованиях I фазы по подбору дозы у пациентов с гиперкальциемией, индуцированной опухолью, легкой и умеренной степени эффективные дозы находились в диапазоне примерно 1.2-2.5 мг.

Для оценки влияния золедроновой кислоты в дозе 4 мг в сравнении с памидронатом в дозе 90 мг были объединены в заранее запланированный анализ результаты двух основных мультицентровых исследований с участием пациентов с гиперкальциемией, индуцированной опухолью. Нормализация скорректированного по альбумину уровня кальция в сыворотке наблюдалась быстрее на 4 день для золедроновой кислоты в дозе 8 мг и на 7 день для золедроновой кислоты в дозе 4 мг и 8 мг. Частота ответов представлена в таблице 4.

Таблица 4. Частота полного ответа в исследованиях с участием пациентов с гиперкальциемией, 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%

*р в сравнении с памидронатом

Медиана времени до нормализации уровня кальция составила 4 дня. Медиана времени до рецидива (повторное увеличение уровня кальция в сыворотке с коррекцией по альбумину ≥ 2.9 ммоль/л) составила от 30 до 40 дней для пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с 17 днями для пациентов, получавших памидронат в дозе 90 мг ($p=0.001$ для 4 мг и $p=0.007$ для 8 мг золедроновой кислоты). Статистически значимых различий между двумя

дозами золедроновой кислоты не наблюдалось.

В клинических исследованиях 69 пациентов, у которых наблюдался рецидив или резистентность к первоначальному лечению (золедроновая кислота 4 мг, 8 мг или памидронат 90 мг), получали повторное лечение золедроновой кислотой в дозе 8 мг. Частота ответа у этих пациентов составила около 52%. Поскольку этим пациентам было назначено повторное лечение только с дозой 8 мг, нет доступных данных, позволяющих провести сравнение с дозой золедроновой кислоты 4 мг.

В клинических исследованиях, 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 в возрасте от 1 до 17 лет

В одном международном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании у детей (в возрасте от 1 до 17 лет) с тяжелым несовершенным остеогенезом (типы I, III и IV) изучалось влияние внутривенного введения золедроновой кислоты (n=74) в сравнении с внутривенным введением памидроната (n=76). Период лечения составлял 12 месяцев, которому предшествовал 4-9-недельный период скрининга, в течение которого пациенты получали витамин D и элементарный кальций как минимум 2 недели. В рамках протокола пациенты в возрасте от 1 до 3 лет получали золедроновую кислоту в дозе 0.025 мг/кг (до максимальной разовой дозы 0.35 мг) каждые 3 месяца, а пациенты в возрасте от 3 до 17 лет получали золедроновую кислоту в дозе 0.05 мг/кг (до максимальной разовой дозы 0.83 мг) каждые 3 месяца. Было проведено дополнительное исследование с целью изучить долгосрочную общую и почечную безопасность применения золедроновой кислоты 1 или 2 раза в год в течение 12-месячного периода продленного лечения у детей, которые завершили 1 год лечения золедроновой кислотой или памидронатом в рамках основного исследования.

Первичной конечной точкой исследования было процентное изменение минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходным уровнем после 12 месяцев лечения. Предполагаемые эффекты лечения на МПК были сходными, но дизайн исследования не был достаточно надежным для установления наименьшей эффективности золедроновой кислоты. В частности, не было четких доказательств эффективности в отношении частоты переломов или боли. Нежелательные реакции в виде переломов длинных костей нижних конечностей отмечались примерно у 24% (бедренная кость) и 14% (большеберцовая кость) пациентов с тяжелым несовершенным остеогенезом, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с 12% и 5% пациентов, получавших памидронат, независимо от типа и причины заболевания, но общая частота переломов была сопоставимой для пациентов, получавших золедроновую кислоту и памидронат: 43% (32/74) и 41% (31/76), соответственно. Оценка риска возникновения перелома была затруднена, так как переломы являются обычным явлением у пациентов с тяжелым несовершенным остеогенезом, как часть патологического процесса заболевания.

Нежелательные реакции, наблюдаемые у данной популяции, были сходными с теми, которые ранее наблюдались у взрослых пациентов с распространенными злокачественными

новообразованиями костей (см. раздел 4.8). Нежелательные реакции, классифицированные по частоте, представлены в таблице 5. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 5. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей с тяжелым несовершенным остеогенезом¹

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Ринофарингит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Тошнота, рвота
Часто	Боль в животе
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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	Реакция острой фазы, боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Гипокальциемия
Часто	Гипофосфатемия

¹ Нежелательные реакции, происходившие с частотой $< 5\%$, были оценены с медицинской точки зрения. Было показано, что эти случаи соответствуют установленному профилю безопасности золедроновой кислоты (см. раздел 4.8).

У детей с тяжелым несовершенным остеогенезом, применение золедроновой кислоты, по-видимому, связано с более выраженным риском развития реакции острой фазы, гипокальциемии и необъяснимой тахикардии по сравнению с памидронатом, но эти различия снижались после последующих инфузий.

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства предоставлять результаты исследований применения золедроновой кислоты во всех подгруппах детей при лечении гиперкальциемии, индуцированной опухолью, и профилактике костных осложнений у пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями костей (см. раздел 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Данные по фармакокинетике золедроновой кислоты были изучены после однократной и многократных 5- и 15-минутных инфузий золедроновой кислоты в дозах 2, 4, 8 и 16 мг у 64 пациентов с костными метастазами. Фармакокинетические параметры оказались независимыми от дозы.

После начала инфузии концентрация золедроновой кислоты в сыворотке крови быстро

увеличивалась, достигая C_{\max} в конце инфузии, далее следовало быстрое уменьшение концентрации на 10% через 4 часа и на менее чем 1% от C_{\max} через 24 ч с дальнейшим длительным периодом низких концентраций, не превышающих 0.1% от C_{\max} , до повторной инфузии на 28 день.

При внутривенном введении золедроновая кислота выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системного кровотока с периодом полувыведения $t_{1/2\alpha}$ 0.24 и $t_{1/2\beta}$ 1.87 часа, за которым следует длительная фаза выведения с конечным периодом полувыведения $t_{1/2\gamma}$, составляющим 146 часов. После многократного введения каждые 28 дней накопления золедроновой кислоты в плазме не наблюдалось. Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде через почки. В течение первых 24 часов $39\pm 16\%$ введенной дозы выводится с мочой, а остальная часть препарата преимущественно связывается с костной тканью. Затем золедроновая кислота очень медленно высвобождается из костной ткани обратно в системный кровоток и выводится через почки. Общий клиренс золедроновой кислоты составляет 5.04 ± 2.5 л/ч, независимо от дозы препарата, пола, возраста, расы и массы тела пациента. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 минут вызывало снижение концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не оказывало влияния на значение площади под кривой «концентрация-время».

Межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических данных золедроновой кислоты была высокой, как и у других бисфосфонатов.

Данные по фармакокинетике золедроновой кислоты у пациентов с гиперкальциемией или у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. Золедроновая кислота не ингибирует цитохром P450 человека *in vitro*, и не подвергается биотрансформации. В исследованиях на животных <3% от введенной дозы выводилось с калом, что позволяет предположить отсутствие значимой роли печени в фармакокинетике золедроновой кислоты.

У 64 онкологических пациентов, включенных в исследование, почечный клиренс золедроновой кислоты коррелировал с клиренсом креатинина и составлял $75\pm 33\%$ от клиренса креатинина, что в среднем составляло 84 ± 29 мл/мин (диапазон от 22 до 143 мл/мин). Популяционный анализ показал, что у пациентов с клиренсом креатинина 20 мл/мин (тяжелое нарушение функции почек) или 50 мл/мин (умеренное нарушение функции почек) соответствующий рассчитанный клиренс золедроновой кислоты составляет 37% или 72% соответственно от значений клиренса золедроновой кислоты у пациентов с клиренсом креатинина >84 мл/мин. Данные фармакокинетики препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) ограничены.

В исследовании *in vitro* золедроновая кислота показала низкое сродство к клеточным компонентам крови человека: среднее соотношение концентраций в крови и плазме составило 0.59 в диапазоне концентраций от 30 нг/мл до 5000 нг/мл. Связывание с белками плазмы низкое, доля несвязанной фракции составляет от 60% при 2 нг/мл до 77% при 2000 нг/мл золедроновой кислоты.

Особые группы пациентов

Дети

Ограниченные фармакокинетические данные у детей с тяжелым несовершенным остеогенезом позволяют предположить, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей в возрасте от 3

до 17 лет аналогична таковой у взрослых при аналогичных дозах в 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 несмертельная однократная внутривенная доза составила 10 мг/кг массы тела у мышей и 0.6 мг/кг у 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 препарата крысам подкожно в дозе 0.001 мг/кг/день и собакам внутривенно в дозе 0.005 мг/кг один раз каждые 2-3 дня в течение 52 недель также хорошо переносилось.

Наиболее частым результатом в исследованиях с многократным введением было увеличение числа случаев первичного спонгиоза в метафизах длинных трубчатых костей у растущих животных почти при всех дозах, что отражало фармакологическую антирезорбтивную активность компонентов.

Пределы безопасности относительно влияния на почки были узкими в долгосрочных исследованиях на животных при многократном парентеральном введении, значение нетоксической дозы, не вызывающей нежелательных эффектов (NOAEL) при однократном введении составило 1.6 мг/кг, при многократном введении в течение до 1 месяца – 0.06-0.6 мг/кг/день, что не указывает на влияние на почки при дозах, равных или превышающих наивысшую предполагаемую терапевтическую дозу для человека. Длительное многократное введение в дозах, соответствующих максимальной предполагаемой терапевтической дозе золедроновой кислоты для человека, оказывало токсикологические воздействия на другие органы, включая желудочно-кишечный тракт, печень, селезенку и легкие, а также в местах внутривенного введения.

Репродуктивная токсичность

Золедроновая кислота оказывала тератогенное действие у крыс при подкожном введении в дозах ≥ 0.2 мг/кг. Хотя у кроликов не наблюдалось тератогенного или фетотоксического действия, была обнаружена материнская токсичность. У крыс при введении самой низкой дозы (0.01 мг/кг массы тела) наблюдалась дистоция.

Мутагенность и канцерогенность

Золедроновая кислота не проявляла мутагенных свойств в ходе проведенных исследований мутагенности. Тесты на канцерогенность не выявили доказательств возможного канцерогенного действия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннит (маннитол).

Натрия цитрат (в виде натрия цитрата дигидрата).

6.2 Несовместимость

Во избежание возможной несовместимости, лекарственный препарат разводят с помощью 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

Лекарственный препарат не следует смешивать с любыми другими препаратами или с растворами, содержащими кальций и другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера лактат. Для введения приготовленного раствора золедроновой кислоты всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

6.3 Срок годности

2 года.

Раствор лекарственного препарата использовать сразу после приготовления.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флаконы в пачке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 4 мг действующего вещества во флаконы стеклянные из бесцветного стекла класса I или класса II вместимостью 10 мл, укупоренные пробками резиновыми. Флаконы обкатывают колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Один, пять или восемь флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

К содержимому флакона добавляют 5 мл воды для инъекций, осторожно встряхивают до полного растворения. Растворение должно быть полным, прежде чем раствор будет извлечен из флакона. Необходимое количество полученного раствора разводят в 100 мл инфузионного раствора, не содержащего кальций (0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы). Дополнительная информация по введению золедроновой кислоты, включая инструкцию по приготовлению уменьшенных доз препарата, представлена в разделе 4.2.

При приготовлении раствора необходимо соблюдать асептические условия.

Только для однократного использования.

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

Не рекомендуется утилизировать неиспользованный раствор золедроновой кислоты в бытовую канализацию.

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

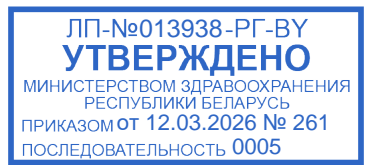
7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

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

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) www.eaeunion.org.