МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

ЗОЛЕДРЭКС®
лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 4 мг

Анстар АГ, Швейцария
наименование владельца РУ, страна

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Золедрэкс®
Международное непатентованное название: золедроновая кислота
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Состав
1 флакон содержит:
активное вещество: 4 мг золедроновой кислоты (безводной), что соответствует 4,2 мг моногидрата золедроновой кислоты;
вспомогательные вещества: маннитол 220,0 мг, цитрат натрия 24,0 мг.
Описание
Лиофилизированная масса в виде лепешки, отдельных агрегатов или порошка белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор костной резорбции, бисфосфонат
Код АТХ: M05BA08.

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, обладающим избирательным действием на костную ткань. Препарат подавляет резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты. Избирательное воздействие бисфосфонатов на кость обусловлено их высоким сродством к минерализованной кости, однако их точный молекулярный механизм действия до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота подавляет активность остеокластов, не оказывая нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани.
Помимо ингибирующего действия на резорбцию кости золедроновая кислота обладает различными противоопухолевыми свойствами, которые могут способствовать достижению общего эффекта при терапии метастатического процесса в костях. В доклинических исследованиях показано, что золедроновая кислота:
- In vivo: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; проявляет анти-ангиогенную активность.
Подавление костной резорбции клинически сопровождается, в том числе выраженным снижением болевых ощущений.
- In vitro: ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность, синергичный цитостатический эффект с противооухолевыми препаратами; анти-адгезивную и анти-инвазивную активность.
У больных раком предстательной железы и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костей золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшает опухолевую гиперкальциемию.

Препарат способен сдерживать прогрессирование болевого синдрома. Лечебный эффект менее выражен у пациентов с остеобластическими очагами, чем с остеолитическими.
У больных с опухолевой гиперкальциемией действие золедроновой кислоты характеризуется снижением концентрации кальция в сыворотке крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации концентрации кальция составляет около 4 дней. К 10-му дню концентрация кальция нормализуется у 87-88% больных. Среднее время до рецидива (скорректированный по альбумину концентрация кальция сыворотки не менее 2,9 ммоль/л) составляет 30-40 дней. Значимых различий между эффективностью золедроновой кислоты в дозах 4 и 8 мг при лечении гиперкальциемии не наблюдается.

Фармакокинетика
Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.
После начала инфузии концентрация в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая максимальной концентрации (C_{max}) в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10% после 4 ч 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.
Связь с белками плазмы – 56%. Не подвергается метаболизму. Отмечается низкое сродство золедроновой кислоты к форменным элементам крови.
Выводится почками в неизмененном виде в 3 этапа: 1 и 2 фазы – быстрое выведение препарата из системного кровотока, с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) – 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 ч 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 кривой «концентрация-время» (AUC).
Почечный клиренс положительно коррелирует с клиренсом креатинина (КК) и составляет 42–108% от КК, составляющего в среднем 55–113%. У пациентов с тяжелой (КК $\leq$ 20 мл/мин) и умеренной почечной недостаточностью (КК 20-50 мл/мин) клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72% соответственно от значений клиренса препарата у пациентов с КК $\geq$ 84 мл/мин.

Показания к применению
- Гиперкальциемия (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция $\geq$ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), индуцированная злокачественными опухолями.
- Метастатическое поражение костей при злокачественных солидных опухолях и миеломная болезнь (для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии).

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- исходное тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина $\leq$30 мл/мин);
- беременность и период кормления грудью;
- детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность применения не изучались).

С осторожностью: При решении вопроса о применении золедроновой кислоты у больных с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек, необходимо оценить состояние больного и сделать вывод о том, преобладает ли потенциальная польза от введения препарата над возможным риском. Осторожность следует соблюдать при назначении золедроновой кислоты пациентам с бронхиальной астмой, вызванной ацетилсалициловой кислотой (при применении других бисфосфонатов отмечались случаи бронхоспазма).

Способ применения и дозы

Золедрэкс® применяют внутривенно капельно, в течение не менее 15 мин.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях

При концентрации скорректированного по альбумину сывороточного кальция ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л максимальная рекомендуемая доза составляет 4 мг. Перед инфузией препарата Золедрэкс® необходимо проверить концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Повторное введение препарата в дозе 4 мг показано в случае ухудшения состояния после отчетливого эффекта (т.е. достижения концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови 2,7 ммоль/л и ниже) или в случае рефрактерности к первому введению. Повторно Золедрэкс® вводится в дозе 8 мг в течение 15 мин. При необходимости повторного введения следует определять концентрацию креатинина сыворотки крови перед каждой инфузией. Интервал перед повторным введением должен составлять не менее 7 суток, это необходимо для реализации полного клинического эффекта начальной дозы.

При нарушении функции почек

У пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови <400 мкмоль/л или 4,5 мг/дл) коррекции дозы не требуется.

Множественная миелома и метастатическое поражение костей при солидных опухолях

Доза препарата Золедрэкс® зависит от исходного клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Рекомендуемые дозы у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (значения клиренса креатинина 30-60 мл/мин) приведены ниже.

Исходный клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза препарата Золедрэкс®
>60	4,0 мг (5.0 мл концентрата)
50–60	3,5 мг (4.4.мл концентрата)
40–49	3,3 мг (4.1 мл концентрата)
30–39	3,0 мг (3.8 мл концентрата)

После начала терапии концентрацию креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы препарат Золедрэкс®. Если функция почек ухудшается, очередное введение препарата следует отложить. Ухудшение функции почек определяется следующим образом:

• для пациентов с нормальной исходной концентрацией креатинина в сыворотке крови (≤1,4 мг/дл):

- повышение концентрации креатинина на ≥0,5 мг/дл;

• для пациентов с измененной исходной концентрацией креатинина в сыворотке крови (>1,4 мг/дл):

- повышение концентрации креатинина на ≥1,0 мг/дл.

Терапию препаратом Золедрэкс® возобновляют в той же дозе, что и до прерывания лечения, тогда, когда концентрация креатинина вернется к исходному значению или будет отклоняться от него не более чем на 10%.

Пациентам следует дополнительно к терапии золедроновой кислотой назначить кальций внутрь в дозе 500 мг в сутки и витамин D внутрь в дозе 400 МЕ в сутки.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Из концентрата 4мг/5мл (содержимое 1 флакона) готовят в асептических условиях раствор для инфузий. Перед введением препарата разводят концентрат (содержимое 1 флакона или меньший объем, если требуется) 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Приготовленный раствор желательно использовать непосредственно после приготовления. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при температуре +2-8° С не более, чем 24 часа. Перед введением раствор следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры.

Общее время между разведением концентрата, хранением приготовленного раствора в холодильнике при температуре +2-8 °С и окончанием введения препарата не должно превышать 24 часа.

Раствор препарата Золедрэкс® не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами или с растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера лактат. Всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

Побочное действие

Нежелательные реакции, связанные с применением золедроновой кислоты, обычно слабовыраженные. Критерии частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), иногда (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко(<1/10 000, включая отдельные случаи).

Со стороны органов кроветворения: часто – анемия, иногда – тромбоцитопения, лейкопения; редко - панцитопения.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; иногда – головокружение, парестезии, нарушения вкуса, гипестезия, гиперестезия, тремор, тревога, нарушение сна; редко – спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит; иногда – нечеткость зрения, очень редко - увеит, эписклерит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, анорексия; иногда – диарея, запор, абдоминальная боль, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: иногда – одышка, кашель.

Со стороны кожи и кожных придатков: иногда – зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли; иногда – мышечные судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – выраженное повышение артериального давления; редко – брадикардия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – нарушения функции почек; иногда – острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.

Со стороны иммунной системы: иногда – аллергические реакции; редко – ангионевротический отек.

Прочие: часто – лихорадка, гриппоподобное состояние (включая озноб, недомогание, повышение температуры тела); иногда – астения, периферический отек, боль в грудной клетке, увеличение массы тела.

Местные реакции: боль, раздражение, отечность, образование инфильтрата в месте введения препарата.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – гипофосфатемия; часто – повышение концентрации креатинина и мочевины в крови, гипокальциемия; иногда – гипомагниемия, редко – гиперкалиемия, гипокалиемия; гипернатриемия.

На фоне терапии золедроновой кислотой в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением препарата:

При лечении пациентов бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой, иногда отмечались случаи развития остеонекроза челюсти (обычно после экстракции зуба или другого стоматологического вмешательства).

В очень редких случаях на фоне применения золедроновой кислоты наблюдалось снижение артериального давления, приводящее к обмороку или циркуляторному коллапсу, в основном у пациентов с факторами риска, развитие сонливости, бронхоконстрикции и фибрилляции предсердий.

Передозировка

Симптомы: При острой передозировке золедроновой кислоты (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава, включая концентрацию кальция, фосфатов и магния в плазме крови.

Лечение: Пациент, получивший дозу препарата, превышающую рекомендованную, должен находиться под постоянным наблюдением. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении с золедроновой кислотой других часто применяемых лекарственных средств (противоопухолевые средства, диуретики, антибиотики, анальгетики) каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечено.

По данным, полученным в исследованиях *in vitro*, золедроновая кислота слабо связывается с белками плазмы и не ингибирует изоферменты системы цитохрома P_{450}.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов, поскольку одновременное назначение этих препаратов обуславливает более продолжительное снижение концентрации кальция в плазме крови.

Осторожность необходима при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием.

У пациентов с множественной миеломой возможно повышение риска развития нарушений функции почек при внутривенном введении бисфосфонатов, таких как золедроновая кислота, в комбинации с талидомидом.

Фармацевтическое взаимодействие

Разведенный раствор золедроновой кислоты нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими ионы кальция (например, раствором Рингера).

Особые указания

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

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

При решении вопроса о лечении золедроновой кислотой пациентов с костными метастазами следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2-3 месяца после начала лечения золедроновой кислотой.

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относится дегидратация, предшествующая почечная недостаточность, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств, и слишком быстрое введение препарата. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты.

Повышение сывороточных концентраций креатинина также наблюдается у некоторых пациентов при длительном применении золедроновой кислоты в рекомендуемых дозах, хотя менее часто.

Поскольку имеются ограниченные клинические данные по применению препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, не представляется возможным дать специфические рекомендации для данной категории пациентов.

При решении вопроса о применении золедроновой кислоты у больных с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек, необходимо оценить состояние больного и сделать вывод о том, преобладает ли потенциальная польза от введения препарата над возможным риском.

Перед каждым введением золедроновой кислоты следует определять концентрацию креатинина в сыворотке. В начале лечения препаратом больных с костными метастазами, имеющих нарушения функции почек слабой и средней степени выраженности, рекомендуется применять золедроновую кислоту в пониженных дозах. У пациентов, у которых нарушение функции почек появилось во время терапии золедроновой кислотой, можно продолжать терапию препаратом только после того, как концентрация креатинина сыворотки вернется к значениям, которые находятся в пределах 10% от исходной величины.

Описаны случаи остеонекроза челюсти у онкологических больных на фоне лечения бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой. У многих пациентов имели место признаки местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит.

В клинической практике наиболее часто развитие остеонекроза челюсти отмечалось у больных распространенным раком молочной железы и миеломной болезнью, а также при наличии стоматологических заболеваний (после удаления зуба, при заболеваниях пародонта, неудовлетворительной фиксации зубных протезов). Известными факторами риска развития остеонекроза челюсти является онкологическое заболевание, сопутствующее лечение (химиотерапия, лучевая терапия, лечение глюкокортикостероидами), сопутствующие заболевания (анемия, коагулопатия, инфекция, предшествующее заболевание полости рта).

Перед назначением бисфосфонатов пациентам следует провести стоматологическое обследование и выполнить необходимые профилактические процедуры, а также рекомендовать строгое соблюдение гигиены полости рта. Во время лечения этих пациентов следует по возможности избегать стоматологических операций. Нет данных, что прерывание лечения бисфосфонатами до стоматологических вмешательств снижает риск развития остеонекроза челюсти. План лечения конкретного пациента должен основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза.

В клинической практике сообщалось о нечастых случаях развития сильной и в некоторых случаях инвалидизирующей боли в костях, суставах и мышцах на фоне применения бисфосфонатов, к которым относится и золедроновая кислота. Указанные симптомы развивались в течение периода от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. После прекращения лечения у большинства пациентов симптомы проходили. У нескольких пациентов симптомы повторялись при возобновлении терапии или назначении другого бисфосфоната.

Эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты в педиатрической практике до настоящего времени не установлены.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

Данные о влиянии золедроновой кислоты на способность к вождению транспортных средств отсутствуют. Однако следует помнить о возможном возникновении головокружения и спутанности сознания при терапии золедроновой кислотой.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 4 мг.
По 4 мг действующего вещества в стеклянный флакон.
1 флакон вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.
Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

«Анстар АГ», Вадианштрассе 59, 9001, Ст. Галлен, Швейцария.
«Anstar AG», Vadianstrasse 59, 9001, St. Gallen, Swtzerland
Адрес производства и принятия претензий:
«Кханделвал Лабораториз Пвт. Лтд.»
Плот В-1, Вэйгл Индастриал Эстейт, Тэйн – 400 604, Индия.
«Khandelwal Laboratories Pvt. Ltd.»
Plot B-1, Wagle Industrial Estate, Than-400 604, India

Директор отдела регистрации Белякова Н.В.