

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗОЛЕНДРОНИК-РУС 4

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Золендроник-Рус 4

Международное непатентованное или группировочное наименование: золедроновая кислота

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав: на 1 флакон с лиофилизатом:

Действующее вещество:

Золедроновая кислота 4,0 мг (в виде золедроновой кислоты моногидрата 4,26 мг)

Вспомогательные вещества:

Маннитол 220,0 мг

Натрия цитрат 24,0 мг

Описание

Лиофилизированная масса или порошок от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей; бисфосфонаты.

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 противоопухолевыми 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 неизменном 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 ≤ 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 ≥ 84 мл/мин.

Показания к применению

- Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественная миелома, в том числе для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости.
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями (содержание альбумин-корректированного кальция в сыворотке крови $> 12,0$ мг/дл [$3,0$ ммоль/л]).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).
- Беременность и период грудного вскармливания.

- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

С осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести ($КК > 30$ мл/мин).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими препаратами, способными вызывать гипокальциемию (например, аминогликозиды, кальцитонин, «петлевые диуретики») в связи с риском развития синергического эффекта, приводящего к гипокальциемии тяжелой степени.

С осторожностью следует применять одновременно с другими препаратами, обладающими нефротоксичным потенциалом.

С осторожностью следует применять одновременно с антиангиогенными препаратами в связи с увеличением риска развития остеонекроза челюсти.

Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени в связи с ограниченностью данных по применению препарата у пациентов данной категории.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Золендроник-Рус 4 во время беременности противопоказано.

Резюме рисков

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

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

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли золендроновая кислота в грудное молоко. Применение препарата Золендроник-Рус 4 в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Нет данных о влиянии золендроновой кислоты на фертильность у человека. В исследованиях животных золендроновая кислота подавляла фертильность в дозе 0,01 мг/кг/ в сутки.

Способ применения и дозы

Золендроник-Рус 4 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 Золендроник-Рус 4 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 Золендроник-Рус 4 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 Золендроник-Рус 4 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 Золендроник-Рус 4
>60	4,0 мг
50–60	3,5 мг
40–49	3,3 мг
30–39	3,0 мг

После начала терапии концентрацию креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы препарат Золендроник-Рус 4. 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 ($\leq 1,4$ мг/дл):
 - повышение концентрации креатинина на $\geq 0,5$ мг/дл;
- для пациентов с измененной исходной концентрацией креатинина в сыворотке крови ($> 1,4$ мг/дл):
 - повышение концентрации креатинина на $\geq 1,0$ мг/дл.

Терапию препаратом Золендроник-Рус 4 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 золендроновой 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 лиофилизата 4 мг (содержимое 1 флакона) готовят в асептических условиях раствор для инфузий. Перед введением препарата разводят лиофилизат (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 $+2-8^{\circ}\text{C}$ 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 $+2-8^{\circ}\text{C}$ и окончанием введения препарата не должно превышать 24 часа.

Раствор препарата Золендроник-Рус 4 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

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих золедроновую кислоту по зарегистрированным показаниям, являлись: анафилактическая реакция, нежелательные явления со стороны глаз, остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости, фибрилляция предсердий, нарушение функции почек, реакция острой фазы и гипокальцемия и интерстициальное заболевание легких. Информация о частоте НР при применении препарата золедроновой кислоты в дозе 4 мг основывается, главным образом, на данных, полученных при проведении длительной терапии. Нежелательные реакции, связанные с применением золедроновой кислоты, обычно слабовыраженные и транзиторные; подобны тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов. Эти НР могут наблюдаться приблизительно у трети пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. Симптомы реакции острой фазы обычно развивались через 3 дня после применения золедроновой кислоты: общее недомогание, боли в костях, лихорадка, озноб, гриппоподобный синдром и артрит с последующим опуханием суставов; обычно симптомы разрешались в течение нескольких дней. Также часто отмечались такие НР, как артралгия и миалгия. Очень часто уменьшение почечной экскреции кальция сопровождалось резким снижением содержания фосфора, что протекало бессимптомно и не требовало лечения. Частое снижение содержания кальция в сыворотке до развития гипокальциемии сопровождалось отсутствием клинических проявлений.

Имеются сообщения о реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота, после внутривенной инфузии золедроновой кислоты.

Локальные реакции в месте инфузии, такие как покраснение или отечность и/или боль, наблюдались нечасто.

Анорексия часто наблюдалась у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг.

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

На основании суммарного анализа контролируемых исследований сообщалось о частом развитии анемии тяжелой степени (гемоглобин $<8,0$ г/дл) у пациентов, получающих золедроновую кислоту в дозе 4 мг.

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

Критерии оценки частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, 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).

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

Психические нарушения: часто - нарушение сна; нечасто - чувство тревоги; редко - спутанность сознания.

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

Нарушения со стороны органа зрения: часто - конъюнктивит; нечасто - "размытость" зрения; редко - увеит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто - тошнота, рвота, снижение аппетита, запор; нечасто - диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - повышенное потоотделение; нечасто - зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную).

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

Нарушения со стороны сердца: редко - брадикардия, аритмия (развивающаяся вследствие гипокальциемии).

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

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - гипофосфатемия; часто - повышение сывороточных концентраций креатинина и мочевины, гипокальциемия; нечасто - гипомagneмизм, гипокалиемия; редко - гиперкалиемия, гипернатриемия.

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

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

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

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция/шок.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость.

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

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий.

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты ассоциировалось с развитием нарушения функции почек. При применении золедроновой кислоты в клинических исследованиях с целью профилактики осложнений со стороны скелета у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костей частота возникновения нарушения функции почек, связанного с применением золедроновой кислоты, распределена следующим образом: множественная миелома (3,2 %), рак простаты (3,1 %), рак молочной железы (4,3 %), рак легких и другие солидные опухоли (3,2 %). К факторам, которые могут увеличивать риск ухудшения функции почек, относятся: дегидратация, предшествующее

нарушение функции почек, множественные курсы лечения золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами, одновременное применение нефротоксичных препаратов или введение препарата в течение меньшего, чем рекомендуемый, периода времени. Отмечено ухудшение функции почек, прогрессирование нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы золедроновой кислоты.

Остеонекроз

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

Реакция острой фазы

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

Фибрилляция предсердий

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

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

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов, аминогликозидов, кальцитонина и петлевых диуретиков, поскольку одновременное действие этих препаратов проявляется увеличением продолжительности содержания кальция в плазме крови.

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

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

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

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

Фармацевтическое взаимодействие

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

Особые указания

Перед инфузией следует убедиться в адекватной гидратации пациента. При необходимости рекомендуется введение 0,9% раствора натрия хлорида перед, параллельно или после инфузии препарата Золендроник-Рус 4. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения препарата Золендроник-Рус 4 необходим постоянный контроль содержания кальция, фосфора, магния и креатинина в сыворотке крови. При развитии гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомagneмией 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 пациентов.

При решении вопроса о лечении препаратом Золендроник-Рус 4 пациентов с метастазами в кости с целью снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости, следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2-3 месяца после начала лечения препаратом.

Нарушения функции почек

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относятся 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 минут, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования нарушения функции почек вплоть до возникновения почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты.

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

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

Остеонекроз

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

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

Перед применением бисфосфонатов у пациентов с онкологическими заболеваниями следует провести стоматологическое обследование и выполнить необходимые профилактические процедуры, а также рекомендовать строгое соблюдение гигиены полости рта.

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

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

Атипичные переломы бедренной кости

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

кислотой у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости до проведения обследования должно основываться на индивидуальной оценке соотношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Пациентов, получающих терапию препаратом Золендроник-Рус 4 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.

Мышечная боль

В клинической практике сообщалось о нечастых случаях развития сильной и в некоторых случаях ограничивающей трудоспособность боли в костях, суставах и мышцах на фоне лечения бисфосфонатами, к которым относится и золедроновая кислота. Указанные симптомы развивались в 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 применении другого бисфосфоната.

Гипокальциемия

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

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

Пациенты, получающие терапию препаратом Золендроник-Рус 4, не должны одновременно получать препарат Акласта, так же, как и другие бисфосфонаты.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу 4 мг, то есть практически не содержит натрия.

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.

Количество препарата, соответствующее 4,0 мг золедроновой кислоты, в бесцветном стеклянном флаконе из стекла типа I, укупоренного бромбутиловой пробкой и закрытого алюминиевым колпачком с отрываемой полипропиленовой крышечкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15 до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

При производстве в Индии

«Рус-Мед Экспортс Прайвит Лимитед»,

Плот №2, Промышленная зона АЛЕАП, Гаджуларамарам, Штат Телангана, Индия

При производстве в России

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал «Научкопрофи» ФГБУ

"НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

тел./факс: (499)324-14-34

При производстве в Индии и вторичной упаковке на территории РФ:

Выпускающий контроль качества

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал «Научкопрофи» ФГБУ

"НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

тел./факс: (499)324-14-34

Владелец регистрационного удостоверения/ организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Манас Мед», Россия, 121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43, стр.1.

тел: (495) 4463747