

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Резокластин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Резокластин

Международное непатентованное или группировочное наименование: золедроновая кислота

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

На 1 мл концентрата

Действующее вещество:

Золедроновой кислоты моногидрат	0,85 мг
(в пересчете на золедроновую кислоту)	0,80 мг

Вспомогательные вещества:

D-Маннитол	44,0 мг
Натрия цитрата дигидрат	5,5 мг
(в пересчете на натрия цитрат)	4,8 мг
Вода для инъекций	до 1 мл

Описание:

Прозрачная бесцветная жидкость

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор костной резорбции - бисфосфонат

Код АТХ: M05BA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на костную ткань, подавляя резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты.

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. После внутривенного введения золедроновая кислота быстро перераспределяется в костной ткани и, подобно другим бисфосфонатам, локализуется преимущественно в местах ремоделирования костной ткани. Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент

фарнезилпирофосфатсинтетаза (ФПС); при этом не исключается возможность других механизмов действия лекарственного вещества. Продолжительный период действия препарата определяется высоким аффинитетом к активному центру ФПС и выраженным сродством к минерализованной костной ткани.

На фоне применения золедроновой кислоты наблюдается быстрое снижение показателей костного обмена с повышенных постменопаузальных значений до минимально допустимого уровня (к 7 дню для показателей костной резорбции и к 12 неделе для показателей костного формирования). Впоследствии показатели костного обмена стабилизируются в пределах пременопаузальных значений.

Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани, дозозависимо уменьшает активность остеокластов и частоту активации новых очагов ремоделирования как в трабекулярной (губчатой), так и в кортикальной (компактной) костной ткани, не вызывая образования волокнистой ткани и аберрантной аккумуляции остеоида, а также дефектов минерализации костной ткани. За исключением высокого антирезорбтивного действия, влияние золедроновой кислоты на костную ткань сходно с таковым для других бисфосфонатов.

При применении золедроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (значения Т-критерия минеральной плотности костной ткани шейки бедра менее – 2.5) отмечалось статистически достоверное снижение риска вертебральных переломов на 70 % к концу 3 года лечения, а также уменьшение риска возникновения одного или более новых/повторных переломов и вертебральных переломов средней/тяжелой степени на 60-70 %. У пациенток с остеопорозом в возрасте 75 лет и старше при лечении золедроновой кислотой достигалось снижение риска возникновения вертебральных переломов на 61 %. При лечении золедроновой кислотой относительный риск возникновения переломов бедренной кости к 3 году терапии снижался на 40 %. При лечении золедроновой кислотой относительный риск возникновения любых клинических переломов, невертебральных переломов любой локализации (исключая переломы фаланг пальцев и костей лицевой части черепа) снижалось на 33 % и 25 % соответственно. При применении препарата в течение 3-х лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечалось увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничных позвонков, бедренной кости в целом, в области шейки бедренной кости и дистального отдела лучевой кости в среднем на 6,9 %, 6 %, 5 % и 3,2 % соответственно.

На фоне терапии золедроновой кислотой в течение 1 года у пациенток с постменопаузальным остеопорозом наблюдалось снижение активности костного изофермента щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I типа (PINP) и β -C-концевых телопептидов

крови до пременопаузального уровня. При повторных введениях препарата в течение 3 лет не было отмечено дальнейшего снижения в крови содержания маркеров ремоделирования кости.

Применение золедроновой кислоты в течение 3 лет существенно снижало темпы потери роста у пациенток, а также способствовало повышению физической активности у пациенток в постменопаузе с остеопорозом и вертебральными переломами.

При введении золедроновой кислоты пациентам (мужчинам и женщинам) с недавними (в течение 90 дней) переломами проксимального отдела бедренной кости (возникшими вследствие минимальной травмы, и требовавшими хирургического вмешательства) отмечалось снижение частоты последующих остеопоротических переломов любой локализации на 35 % по сравнению с плацебо (из них клинически значимых вертебральных переломов на 46 %, невертебральных переломов – на 27 %). При применении золедроновой кислоты у данной категории пациентов относительный риск летальных исходов (независимо от их причины) снижался на 28 %. У пациентов с переломами бедренной кости при применении золедроновой кислоты в течение 2 лет отмечалось увеличение МПКТ бедренной кости в целом и в области шейки бедренной кости на 5,4 % и 4,3 % соответственно.

При применении препарата 1 раз в год у мужчин с первичным (сенильным) или вторичным (при гипогонадизме) остеопорозом в течение 2 лет отмечалось выраженное повышение МПКТ поясничных позвонков.

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, терапия золедроновой кислотой в течение года также значительно увеличивала МПКТ (поясничных позвонков, шейки бедра, вертела, лучевой кости), не оказывая отрицательного влияния на структуру костной ткани и минерализацию.

При применении золедроновой кислоты для профилактики постменопаузального остеопороза 1 раз в 2 года у женщин с длительностью постменопаузы менее и более 5 лет отмечалось повышение МПКТ поясничных позвонков на 6,3 % и 5,4 % соответственно. При введении препарата 1 раз в 2 года МПКТ бедренной кости увеличилась на 4,7 % и 3,2 % у женщин с длительностью постменопаузы менее и более 5 лет соответственно.

У женщин с различной длительностью постменопаузы при введении золедроновой кислоты 1 раз в 2 года отмечалось снижение концентрации β -С концевых телопептидов крови на 44-46 % (до пременопаузального уровня) и N-концевого пропептида коллагена I типа (PINP) на 55-40 %.

При лечении золедроновой кислотой у пациентов с костной болезнью Педжета отмечался статистически достоверный, быстрый и длительный терапевтический ответ, нормализация костного метаболизма и активности щелочной фосфатазы в плазме крови.

Препарат также высокоэффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными

бисфосфонатами.

Терапевтический ответ при применении золедроновой кислоты сохраняется дольше, чем при применении ризедроновой кислоты (7,7 лет по сравнению с 5,1 лет).

Выраженное снижение болевого синдрома на 6 месяце после однократного введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг сравнимо с анальгезирующим эффектом ризедроновой кислоты в дозе 30 мг в сутки.

У пациентов с постменопаузальным остеопорозом и костной болезнью Педжета золедроновая кислота не влияет на качественное состояние нормальной костной ткани, не нарушает процессов костного ремоделирования и минерализации и способствует сохранению нормальной архитектуры трабекулярной костной ткани.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при метастазах в кости. *In vivo*: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; проявляет антиангиогенную 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, антиадгезивную и антиинвазивную активность.

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

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

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

У пациентов с опухолевой гиперкальциемией действие препарата характеризуется

снижением содержания кальция в сыворотке крови и выведением кальция почками. Среднее время до нормализации содержания кальция составляет около 4 дней. К 10 дню содержание кальция нормализуется у 87-88 % пациентов. Среднее время до рецидива (скорректированное по альбумину содержание кальция сыворотки крови 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.

Исследования не выявляют значимых различий в отношении частоты и тяжести нежелательных явлений, наблюдавшихся у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозах 4 мг, 8 мг, памидроновую кислоту в дозе 90 мг или плацебо как при лечении метастазов в кости, так и гиперкальциемии.

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике получены после однократной и повторных 5- и 15-ти минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты у 64 пациентов.

Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Выведение

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системного кровотока с периодами полувыведения 0,24 ч и 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 39 ± 16 % введенной дозы. Остальное количество в основном связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс золедроновой кислоты составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Установлено, что вариабельность плазменного клиренса золедроновой кислоты у одного и того же пациента и у разных пациентов составляет соответственно 36 % и 34 %. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 минут приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30 % в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC).

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Нарушение функции печени

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

Нарушение функции почек

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина (КК) и составляет 75 ± 33 % от КК, показатель составил в среднем 84 ± 29 мл/мин (диапазон 22-143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в исследование.

Анализ популяции показал, что у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (КК 50 мл/мин) рассчитанный клиренс золедроновой кислоты составляет 72 % от значения клиренса золедроновой кислоты у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 84 мл/мин.

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

Небольшое увеличение AUC_{0-24} (на 30-40 %) при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести по сравнению с нормой и отсутствие кумуляции препарата при многократном введении независимо от функции почек, позволяют считать, что нет необходимости в коррекции дозы золедроновой кислоты при нарушении функции почек легкой (клиренс креатинина = 50-80 мл/мин) и средней (клиренс креатинина = 35-50 мл/мин) степени тяжести.

Пол, возраст и расовая принадлежность

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

Показания к применению

Препарат Резокластин в дозе 4 мг применяется при:

- метастазах в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественной миеломе, 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;
- гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями (содержание альбумин-корректированного кальция в сыворотке крови $>12,0$ мг/дл [$3,0$ ммоль/л]).

Препарат Резокластин в дозе 5 мг применяется при:

- постменопаузальном остеопорозе (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности);
- профилактике последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости;
- остеопорозе у мужчин;
- профилактике и лечении остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов;
- профилактике постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией);
- костной болезни Педжета.

Противопоказания

Для препарата Резокластин в дозе 4 мг:

- 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 и подростковый возраст (эффективность и безопасность не установлены).

Для препарата Резокластин в дозе 5 мг:

- повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, или к любому другому компоненту препарата или к любым бисфосфонатам;
- тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию;
- беременность, период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (т.к. безопасность и эффективность применения препарата у пациентов данной категории (дети и подростки) не изучались).
- нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <35 мл/мин).

С осторожностью

Для препарата Резокластин в дозе 4 мг:

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 нефротоксическим 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.

Для препарата Резокластин в дозе 5 мг:

Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты:

- у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести;
- у пациентов в состоянии тяжелой дегидратации;
- у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями и химиотерапией в анамнезе;
- у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости

ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в т.ч. в анамнезе).

- при одновременном применении с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (например, с антибиотиками-аминогликозидами или диуретическими средствами, вызывающими дегидратацию).

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний (состояний) перед приемом препарата обязательно проконсультироваться с врачом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Резокластин во время беременности противопоказано.

Резюме рисков

Нет данных о применении препарата во время беременности у человека.

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

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

Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо предупреждать о необходимости применять надежные методы контрацепции во время лечения золедроновой кислотой.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко. Применение золедроновой кислоты в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

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

подавляла фертильность.

Способ применения и дозы

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

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

Следует скорректировать дегидратацию у пациентов (при ее наличии) перед введением золедроновой кислоты (особенно для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), а также для пациентов, получающих терапию диуретическими средствами).

Для препарата Резокластин в дозе 4 мг:

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

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

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями

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

Метастазы в кости солидных злокачественных опухолей и множественная миелома

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

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

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

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

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

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

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

Для препарата Резокластин в дозе 5 мг:

Постменопаузальный остеопороз у женщин и остеопороз у мужчин

Рекомендуемая доза препарата составляет 5 мг внутривенно 1 раз в год. При недостаточном потреблении кальция и витамина D с пищей следует дополнительно применять препараты кальция и витамина D.

Профилактика последующих переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости

Рекомендуемая доза препарата составляет 5 мг внутривенно 1 раз в год. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии препарата принять однократно витамин D в высокой дозе (от 50000 до 125000 МЕ перорально или внутримышечно). При однократном применении препарата пациентам рекомендовано в течение 14 дней до инфузии ежедневно принимать внутрь препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ в сутки). После инфузии препарата в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D.

Для профилактики последующих переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости первую инфузию препарата следует проводить через 2 и более недель после операции.

Остеопороз, вызванный применением глюкокортикостероидов

Рекомендуемая доза препарата составляет 5 мг внутривенно 1 раз в год. При недостаточном потреблении кальция и витамина D с пищей у пациентов с остеопорозом следует дополнительно применять препараты кальция и витамина D.

Профилактика постменопаузального остеопороза

Рекомендуемая доза препарата составляет 5 мг внутривенно 1 раз в 2 года.

Для принятия решения о необходимости проведения повторной инфузии следует ежегодно проводить повторную оценку риска возникновения переломов и оценку клинического ответа на терапию.

Для профилактики постменопаузального остеопороза очень важно достаточное поступление в организм кальция и витамина D. В случае их недостаточного потребления с пищей рекомендуется дополнительный прием препаратов кальция и витамина D.

Костная болезнь Педжета

Для лечения рекомендуется однократное введение 5 мг препарата внутривенно. Костная болезнь Педжета характеризуется высокой активностью обмена костной ткани. Вследствие быстрого наступления эффекта в отношении костного обмена после применения препарата в течение первых 10 дней после инфузии может развиваться преходящая гипокальциемия. На фоне применения препарата следует обеспечить достаточное потребление витамина D. В добавление к этому строго рекомендовано принимать адекватную дозу кальция (как минимум по 500 мг элементарного кальция 2 раза в сутки) как минимум в течение первых 10 дней после введения золедроновой кислоты.

Повторное лечение золедроновой кислотой у пациентов с костной болезнью Педжета

После однократного применения препарата при костной болезни Педжета у пациентов отмечалась продолжительная (около 7,7 лет среднем) ремиссия. Так как костная болезнь Педжета является хроническим заболеванием, то рекомендуется повторное применение препарата. Повторное применение препарата при болезни Педжета состоит во внутривенном его введении в дозе 5 мг через один год или более от начала лечения. Интервал между введениями препарата должен определяться индивидуально на основании эффективности лечения и результатов определения концентрации щелочной фосфатазы, которое следует проводить каждые 6-12 месяцев. При отсутствии клинических признаков ухудшения состояния, таких как боль в костях и симптомы компрессии, и/или рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, следующая инфузия препарата может быть проведена не ранее, чем через 12 месяцев после первой.

Продолжительность терапии

Оптимальная продолжительность терапии препаратом при долгосрочном применении не определена. У всех пациентов, получающих препарат, периодически следует проводить оценку ответа на терапию и необходимости дальнейшего продолжения лечения с учетом терапевтического эффекта, риска переломов и сопутствующих заболеваний.

У пациентов с низким риском переломов следует рассмотреть возможность отмены препарата после первых трех лет его применения, в то же время у пациентов с высоким риском следует рассмотреть возможность продолжения регулярной терапии. У прекративших лечение пациентов следует проводить повторную оценку риска переломов 1 раз в 2-3 года и при необходимости возобновлять лечение.

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина <35 мл/мин противопоказано. У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин не требуется коррекции дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы препарата.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекции дозы препарата не требуется, так как биодоступность, распределение и выведение у пациентов различных возрастов имеют сходный характер.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Раствор следует готовить в асептических условиях. Перед инфузией концентрат (содержимое 1 флакона – 4 мг/5 мл или 5 мг/6,25 мл, в зависимости от рекомендуемой дозы) разводят в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы.

Полученный раствор препарата следует вводить непосредственно после приготовления. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при температуре от $+2$ до $+8$ °C не более чем 24 ч. Перед введением раствор следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры.

Общее время между разведением концентрата, хранением приготовленного раствора в холодильнике при температуре от $+2$ до $+8$ °C и окончанием введения препарата не должно превышать 24 ч.

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами. Препарат не следует смешивать с какими-либо растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные ионы, такими как раствор Рингера лактат.

Приготовленный раствор золедроновой кислоты необходимо вводить с использованием отдельной системы для внутривенных инфузий.

Побочное действие

Для препарата Резокластин в дозе 4 мг

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получавших 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 гипокальциемия. Информация о частоте НР при применении препарата в дозе 4 мг основывается, главным образом, на данных, полученных при проведении длительной терапии. НР, связанные с применением золедроновой кислоты, обычно слабо выражены и транзиторны, 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 препарата: общее недомогание, боль в костях, лихорадка, озноб, гриппоподобный синдром и артрит с последующим опуханием суставов; обычно симптомы разрешались в течение нескольких дней. Также часто отмечались такие НР, как артралгия и миалгия. Очень часто уменьшение почечной экскреции кальция сопровождалось резким снижением содержания фосфора, что протекало бессимптомно и не требовало лечения. Часто снижение содержания кальция в сыворотке крови вплоть до развития гипокальциемии может сопровождаться отсутствием клинических проявлений.

Имеются сообщения о частых реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота после внутривенной инфузии 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, сообщалось о частых случаях конъюнктивита.

На основании суммарного анализа контролируемых исследований сообщалось о частом развитии анемии тяжелой степени (концентрация гемоглобина $<8,0$ г/дл) у пациентов, получавших 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 ($>1/10$), часто ($2/100$, $<1/10$), нечасто ($2/1000$, $<1/100$), редко ($2/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – анемия;

нечасто – тромбоцитопения, лейкопения;

редко - панцитопения.

Нарушения психики:

часто - нарушение сна;

нечасто - чувство тревоги;

редко - спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто - головная боль, парестезии;

нечасто - головокружение, дисгевзия, гипестезия, гиперестезия, тремор;

очень редко - судороги, гипестезия и тетания (развивающиеся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны органа зрения:

часто - конъюнктивит;

нечасто – «размытость» зрения;

редко - увеит.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

часто - тошнота, рвота, снижение аппетита, запор;

нечасто - диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

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

нечасто - одышка, кашель;

редко - интерстициальная болезнь легких.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто - повышение потоотделение;

нечасто - зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто - боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли, тугоподвижность суставов;

нечасто - некроз челюсти, мышечные судороги.

Нарушения со стороны сердца:

редко – брадикардия, аритмия (развивающаяся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны сосудов:

часто - повышение артериального давления;

нечасто - снижение артериального давления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто - нарушения функции почек;

нечасто - острая почечная недостаточность, гематурия, протейнурия;

редко - приобретенный синдром Фанкони.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто - реакции гиперчувствительности;

редко - ангионевротический отек.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто - гипофосфатемия;

часто - повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, гипокальциемия;

нечасто - гипомagnesемия, 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 - реакции в месте введения (боль, раздражение, отечность, уплотнение, покраснение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела;

редко - артрит и опухание суставов как симптом реакции острой фазы.

Следует иметь в виду, что при применении других бисфосфонатов у пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте, отмечались случаи бронхоспазма, однако при применении 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани: внезапное выраженное ограничение подвижности суставов и/или тяжелая и в некоторых случаях

ограничивающая трудоспособность боль в костях, суставах и/или мышцах, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты ассоциировалось с развитием нарушения функции почек. При применении препарата в клинических исследованиях с целью профилактики осложнений со стороны скелета у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костей, частота возникновения нарушения функции почек, связанного с применением препарата, распределена следующим образом: множественная миелома (3,2 %), рак простаты (3,1 %), рак молочной железы (4,3 %), рак легких и другие солидные опухоли (3,2 %). К факторам, которые могут увеличивать риск ухудшения функции почек, относятся: дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, множественные курсы лечения золедроновой кислоты 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 т.ч. тазовой кости, бедренной кости и наружного слухового канала). У многих пациентов с остеонекрозом челюсти отмечались признаки местного инфекционного процесса, в т.ч. остеомиелит; в большинстве своем таковые случаи отмечены у пациентов с онкологическими заболеваниями после экстракции зуба или после стоматологических оперативных вмешательств. Существует 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 из клинических исследований при применении золедроновой кислоты в течение 3 лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (в дозе 5 мг один раз в год) общая частота развития фибрилляции предсердий составляла 2,5 % (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9 % (75 из 3852) в группе плацебо. Частота развития фибрилляции предсердий, сопровождающейся тяжелыми гемодинамическими нарушениями, составляла 1,3 % (51 из 3862) и 0,6 % (22 из 3852) для золедроновой кислоты и плацебо, соответственно. Подобный дисбаланс не отмечался в других клинических исследованиях золедроновой кислоты, в том числе при применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг один раз в 3-4 недели у пациентов с онкологическими заболеваниями. Причина повышения частоты развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в данном исследовании не установлена.

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Для препарата Резокластин в дозе 5 мг:

Лечение различных видов остеопороза, костной болезни Педжета, профилактика остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов, профилактика последующих переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости.

При внутривенном введении 5 мг золедроновой кислоты 1 раз в год для лечения постменопаузального остеопороза у женщин, остеопороза у мужчин, для профилактики последующих переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, для профилактики и лечения остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов и для лечения костной болезни Педжета большинство нежелательных реакций (НР) были слабо или умеренно выраженными. После внутривенного введения золедроновой кислоты у данных пациентов наиболее часто наблюдались следующие НР длительностью обычно не более 3-х дней («постдозовые» симптомы): лихорадка (18,1 %), миалгия (9,4 %), гриппоподобный синдром (7,8 %), артралгии (6,8 %), головная боль (6,5 %). Большинство вышеперечисленных НР, отмечавшихся в течение 3-х дней

после введения препарата, были слабо или умеренно выраженными. При повторном введении препарата частота данных НЯ значительно уменьшалась.

Выраженность постинфузионных нежелательных явлений, развивающихся в течение 3 дней после инфузии, может быть уменьшена применением парацетамола или ибупрофена сразу после инфузии золедроновой кислоты (см. раздел «Особые указания»).

Ниже представлены НР, связанные (по мнению лечащих врачей) с применением препарата для лечения различных видов остеопороза, костной болезни Педжета, профилактики остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов, и для профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости.

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

нечасто – грипп, назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

нечасто – снижение аппетита.

Нарушения психики:

нечасто – бессонница.

Нарушение со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение;

нечасто – заторможенность*, парестезия, сонливость, тремор, обморок;

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто – конъюнктивит, боль в глазах;

редко – увеит*, эписклерит, ирит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – повышение артериального давления, внезапное покраснение лица.

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

нечасто – кашель, одышка*.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

часто – тошнота, рвота, диарея;

нечасто – диспепсия*, боль в верхних отделах живота, боль в животе*, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, эзофагит*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожная сыпь, гипергидроз*, кожный зуд, эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто – миалгия*, артралгия*, боль в костях, боль в спине и конечностях;

нечасто – боль в области шеи, скованность в мышцах*, отек в области суставов*, мышечные спазмы, боль в области грудной клетки* мышечно-скелетного происхождения, скелетно-мышечная боль, скованность суставов*, артрит, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – повышение концентрации креатинина в крови, поллакиурия, протеинурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто – лихорадка;

часто – гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость*, астения, боль*, общее недомогание;

нечасто – периферические отеки, жажда*, реакции острой фазы*, некардиогенная боль в груди.

*- В отдельных исследованиях наиболее часто были отмечены следующие НР:

очень часто – миалгия, артралгия, повышенная утомляемость, боль;

часто – заторможенность, одышка, диспепсия, эзофагит, боль в животе, гипергидроз, скованность в мышцах, отек в области суставов, боль в области грудной клетки мышечно-скелетного происхождения, скованность в суставах, снижение аппетита, жажда, реакции острой фазы;

нечасто – увеит.

В ходе отдельных исследований были зарегистрированы НР, частота развития которых в группе применения золедроновой кислоты была ниже, чем у пациентов, получавших плацебо.

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны органа зрения: покраснение глаз.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: гастрит (у пациентов, получающих глюкокортикостероиды), зубная боль.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: реакции в месте введения.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации С-реактивного белка.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипокальциемия.

Нарушения со стороны нервной системы: дисгевзия.

Профилактика постменопаузального остеопороза

При применении золедроновой кислоты для профилактики постменопаузального остеопороза (ПМО) общий профиль безопасности препарата был сравним с таковым при лечении ПМО, за исключением НР, возникавших в течение 3-х дней после инфузии: боль, лихорадка, озноб, миалгия, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, головокружение, артралгия, частота которых была выше у пациенток, получавших препарат для профилактики ПМО. Большинство этих НР были легкой или средней степени выраженности и проходили в течение 3-х дней после появления. При повторном введении препарата частота встречаемости данных НР значительно уменьшалась.

Ниже представлены НР, связанные с применением препарата для профилактики ПМО (по мнению лечащих врачей):

- 1) НР, отмечавшиеся более чем один раз при введении золедроновой кислоты для профилактики ПМО и не зарегистрированные при применении препарата для лечения различных видов остеопороза, костной болезни Педжета, профилактики остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов, и для профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости;
- 2) НР, частота которых была выше у женщин, получавших препарат для профилактики ПМО (по сравнению с другими категориями пациентов).

Частота развития данных НР оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто - снижение аппетита.

Нарушения психики:

нечасто - тревога.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто - головная боль;

часто - тремор, заторможенность;

нечасто - гипестезия, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто - конъюнктивит, боль в глазах, ирит;

нечасто - нечеткое зрение.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

очень часто - тошнота;

часто - боль в животе, боль в верхних отделах живота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто - повышенное потоотделение в ночное время.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

очень часто - миалгия;

часто - скелетно-мышечная боль, спазм мышц, боль в области грудной клетки мышечно-скелетного происхождения, боль в области челюсти, боль в области шеи;

нечасто - боль в боку.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто - боль, озноб;

часто - периферические отеки, реакции в месте введения препарата, некардиогенная боль в области грудной клетки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения функции почек

При внутривенном введении бисфосфонатов, включая золедроновую кислоту, отмечались случаи нарушения функции почек с повышением концентрации креатинина крови, и в редких случаях, с острой почечной недостаточностью.

Нарушения функции почек после однократного применения золедроновой кислоты наблюдались у пациентов с предшествующим нарушением функции почек, либо при наличии дополнительных факторов риска (например, пожилой возраст, онкологические пациенты, получающие химиотерапию, сопутствующее применение нефротоксических или диуретических препаратов, или тяжелая дегидратация) с преобладанием у пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг каждые 3-4 недели.

При этом у пациентов с нарушениями функции почек или любым из вышеперечисленных факторов риска почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа или приводящая к летальному исходу, встречалась редко. Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, вследствие повышенного риска развития почечной недостаточности.

При терапии золедроновой кислотой в течение 3-х лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом частота повышения концентрации креатинина в плазме крови и развития нарушения функции почек и почечной недостаточности не отличалась от таковой при применении плацебо. У пациенток, получавших золедроновую кислоту, несколько чаще наблюдалось преходящее повышение концентрации креатинина крови в течение 10 дней после инфузии по сравнению с плацебо (1,8 % и 0,8 % соответственно).

При применении золедроновой кислоты в течение 2-х лет у мужчин с остеопорозом частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе приема алендроновой кислоты.

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, на фоне терапии золедроновой кислотой частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе приема ризедроновой кислоты. При применении препарата у пациентов с переломами бедренной кости частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе плацебо.

При применении препарата у пациентов для профилактики постменопаузального остеопороза частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе плацебо.

Гипокальциемия

У пациенток с постменопаузальным остеопорозом на фоне применения золедроновой кислоты в 0,2 % случаев отмечалось снижение содержания кальция ($<1,87$ ммоль/л) в сыворотке крови, клинических признаков гипокальциемии при этом не наблюдалось.

При применении препарата у пациентов с переломами бедренной кости, при мужском остеопорозе и остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикостероидов, не было пациентов, которым потребовалась срочная терапия при концентрации кальция в плазме крови $<1,87$ ммоль/л.

При применении препарата у пациентов для профилактики постменопаузального остеопороза одной пациентке потребовалась срочная терапия при содержании кальция в плазме крови $<1,87$ ммоль/л.

У пациентов с болезнью Педжета приблизительно в 1 % случаев обнаруживалась преходящая гипокальциемия, сопровождавшаяся клиническими проявлениями.

Реакции в месте введения препарата

При применении препарата у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в 0,7 % случаев отмечались покраснение, отечность и/или болезненность в месте введения.

У пациентов с переломами бедренной кости частота развития местных реакций была сравнимой с таковой в группе плацебо.

При лечении остеопороза у мужчин частота развития реакций в месте введения препарата составляла 2,6 % (по сравнению с 1,4 % в группе приема алендроновой кислоты).

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, не отмечалось реакций в месте введения препарата.

При применении препарата для профилактики постменопаузального остеопороза частота развития реакций в месте введения препарата составляла 1,1 % (по сравнению с 2,0 % в группе плацебо).

Остеонекроз челюсти

Случаи развития остеонекроза (наиболее часто - остеонекроз челюсти) имели место в основном у онкологических пациентов, получающих лечение бисфосфонатами (включая золедроновую кислоту - нечасто), в большинстве случаев после экстракции зуба или иных стоматологических манипуляций. У большинства пациентов были симптомы местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит.

Известными факторами риска остеонекроза челюсти являются онкологические заболевания, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, радиотерапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующая стоматологическая патология). Хотя причинно-следственная связь остеонекроза челюсти с применением бисфосфонатов не установлена, следует избегать стоматологических операций, поскольку сроки восстановления после указанных операций могут увеличиваться (см. раздел «Особые указания»).

В клинических исследованиях у пациентов с остеопорозом случай остеонекроза челюсти имел место у 1 пациентки, получавшей золедроновую кислоту, и у 1 пациентки, получавшей плацебо. В обоих случаях отмечалось разрешение процесса.

При применении золедроновой кислоты у пациентов с переломами бедренной кости, при мужском остеопорозе и остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикостероидов, а также при применении препарата для профилактики постменопаузального остеопороза не отмечалось случаев развития остеонекроза челюсти.

Фибрилляции предсердий

При применении препарата у пациенток с постменопаузальным остеопорозом общая частота развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой составляла 2,5 % (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9 % (75 из 3852 пациентов) у пациентов, не получавших лечение препаратом (группа плацебо). У 1,3 % пациентов (51 пациентка из 3862), получавших золедроновую кислоту, и у 0,6 % (22 пациента из 3852) в группе плацебо данное нежелательное явление было расценено как серьезное. Причина повышения частоты фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой в данном исследовании не установлена. Повышение частоты фибрилляции предсердий в сравнении с плацебо, отмеченное в данном исследовании, не было обнаружено в других клинических исследованиях золедроновой кислоты.

Отдельные сообщения о нежелательных явлениях

Во время проведения пострегистрационных исследований были выявлены следующие нежелательные реакции (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НР не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна).

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НР указаны в порядке уменьшения их тяжести.

Нарушение со стороны органа зрения: склерит, воспаление периорбитальных тканей.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию, анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивницу.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: дегидратация (развивающаяся вследствие постинфузионных явлений, таких как лихорадка, рвота и диарея), гипофосфатемия.

Нарушения со стороны сосудов: выраженное снижение артериального давления (у пациентов с факторами риска).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: остеонекроз челюсти.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, требующую проведения гемодиализа, или случаи летального исхода*.

*особенно у пациентов с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо дополнительных факторов риска (например, пожилой возраст, сопутствующая терапия нефротоксическими препаратами, диуретическими средствами или при тяжелой дегидратации).

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

Передозировка

При острой передозировке препаратом (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава, включая снижение концентрации кальция, фосфатов и магния в плазме крови. 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

Золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму и не влияет на изоферменты цитохрома P450 человека *in vitro*. Специальных исследований по изучению взаимодействия золедроновой кислоты с другими лекарственными средствами не проводилось. Золедроновая кислота характеризуется относительно низкой степенью связывания с белками плазмы крови

(приблизительно 43-55 %), поэтому лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением лекарственных веществ с высокой степенью связывания с белками, маловероятно.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (например, с антибиотиками-аминогликозидами или диуретическими средствами, вызывающими дегидратацию).

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

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

При одновременном применении с 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 и умеренной 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 КК.

Фармацевтическое взаимодействие и вопросы совместимости

Разведенный раствор препарата нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими ионы кальция, например, раствором Рингера. При использовании для введения золедроновой кислоты стеклянных флаконов, инфузионных систем и мешков разных типов, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно заполненных 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы) каких-либо признаков несовместимости с препаратом не обнаружено.

Особые указания

Лекарственные препараты, содержащие золедроновую кислоту в дозировке 4 мг и 5 мг, не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно.

Препарат Резокластин в дозе 4 мг:

Перед инфузией следует убедиться в адекватной гидратации пациента. При необходимости рекомендуется введение 0,9 % раствора натрия хлорида перед, параллельно или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации из-за риска

возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

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

При решении вопроса о лечении золедроновой кислотой у 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 наступит через 2-3 месяца после начала лечения препаратом.

Нарушение функции почек

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относятся дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств, и слишком быстрое введение препарата. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения препарата в рекомендуемой 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, хотя с меньшей частотой.

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

Остеонекроз

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

В клинической практике наиболее часто развитие остеонекроза челюсти отмечалось у пациентов с распространенным раком молочной железы и миеломной болезнью, а также при наличии стоматологических заболеваний (после удаления зуба, при заболеваниях пародонта, неудовлетворительной фиксации зубных протезов). Известными факторами риска остеонекроза челюсти являются рак, одновременная терапия (химиотерапия, лучевая терапия, антиангиогенные препараты, глюкокортикостероиды), сопутствующие состояния (анемия, коагулопатия, 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 т.ч., тазовой кости, бедренной кости, наружного слухового канала, в основном у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих терапию бисфосфонатами, в т.ч. золедроновой кислотой.

Атипичные переломы бедренной кости

Описаны случаи возникновения атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительное время получающих лечение бисфосфонатами по поводу остеопороза. Поперечные или короткие косые переломы могут локализоваться в любом месте на протяжении бедренной кости от малого вертела до 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 контралатеральной 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 золедроновой кислотой, следует предупредить о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых болях в бедре или паховой области; каждый пациент, предъявляющий жалобы на такие симптомы, должен быть обследован для выявления возможного незавершенного (неполного) перелома бедренной кости.

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 отмечено разрешение симптомов. У нескольких пациентов симптомы повторялись при возобновлении терапии или применении другого бисфосфоната.

Гипокальциемия

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

Следует соблюдать осторожность при применении 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, не должны одновременно получать другие препараты золедроновой кислоты так же, как и другие бисфосфонаты.

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

Препарат Резокластин в дозе 5 мг:

Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение пациентов, входящими в группу риска.

Терапию золедроновой кислотой у пациентов с костной болезнью Педжета должны проводить только квалифицированные врачи, имеющие опыт лечения данного заболевания. Выраженность послеинфузионных нежелательных явлений, развивающихся в течение 3 дней после инфузии, может быть уменьшена применением парацетамола или ибупрофена сразу после инфузии препарата.

При наличии гипокальциемии перед началом применения золедроновой кислоты необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, возникающих после операций на щитовидной и паращитовидной железах, при гипопаратиреозе или снижении всасывания кальция в кишечнике) и обеспечить регулярное наблюдение пациентов с гипокальциемией.

Нарушения функции почек

Для снижения риска развития нарушений со стороны почек следует соблюдать следующие указания:

- Препарат противопоказан пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <35 мл/мин).
- Перед каждым введением препарата необходимо определять клиренс креатинина (например, по формуле Кокрофта-Голта). На фоне терапии препаратом у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения функции почек, транзитное повышение концентрации креатинина в плазме крови может быть выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При применении золедроновой кислоты у пациентов, имеющих факторы риска возникновения нарушений со стороны почек, определение концентрации креатинина в плазме крови должно проводиться регулярно.
- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Перед введением золедроновой кислоты следует обеспечить адекватную гидратацию организма. Это особенно важно для пациентов в возрасте >65 лет, а также у пациентов, получающих терапию диуретическими средствами.
- Доза препарата при однократной внутривенной инфузии не должна превышать 5 мг, при этом введение золедроновой кислоты следует проводить в течение не менее 15 мин.

Костно-мышечная боль

В пострегистрационных исследованиях применения бисфосфонатов, в том числе золедроновой кислоты, были зарегистрированы случаи развития выраженной, в некоторых случаях некупируемой, костно-мышечной, суставной и/или мышечной боли. Указанные симптомы развивались как в первый день лечения препаратом, так и в течение нескольких месяцев после начала терапии. В случае развития тяжелых симптомов следует рассмотреть возможность отмены золедроновой кислоты. В большинстве случаев после отмены препарата симптомы регрессировали, однако, после возобновления терапии золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами у группы пациентов симптомы возобновлялись.

Остеонекроз челюсти

Факторами риска развития остеонекроза являются онкологические заболевания, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, одновременное применение с препаратами ингибиторами ангиогенеза, лучевая терапия, лечение глюкокортикостероидами) и наличие других сопутствующих заболеваний (например, анемии, коагулопатий, инфекций, заболеваний зубов в анамнезе).

Хотя причинно-следственная связь остеонекроза челюсти с приемом бисфосфонатов не установлена, следует избегать стоматологических операций, поскольку сроки восстановления после указанных операций могут увеличиваться. До начала лечения бисфосфонатами необходимо провести стоматологическое обследование и заранее выполнить необходимые профилактические процедуры у пациентов, имеющих факторы риска (онкологические заболевания, химиотерапия, лечение глюкокортикостероидами, несоблюдение гигиены полости рта).

Во время лечения золедроновой кислотой целесообразно поддерживать надлежащую гигиену ротовой полости, проходить рутинное обследование у стоматолога и незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах со стороны ротовой полости.

При развитии остеонекроза челюсти на фоне терапии бисфосфонатами проведение стоматологических операций может ухудшить состояние. Нет сведений о том, что прерывание лечения бисфосфонатами до стоматологических вмешательств снижает риск остеонекроза челюсти. Тактика лечения конкретного пациента должна быть основана на индивидуальной оценке соотношения польза/риск.

Отмечались случаи возникновения переломов другой локализации (в т.ч., бедренной кости, тазовой кости, коленного сустава, плечевой кости), однако у пациентов, получавших лечение золедроновой кислотой, причинно-следственная связь с приемом препарата не установлена.

Отмечались отдельные случаи возникновения бронхоконстрикции у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других

нестероидных противовоспалительных препаратов (в т.ч. в анамнезе) на фоне приема бисфосфонатов. Хотя в клинических исследованиях с участием золедроновой кислоты таких случаев отмечено не было, рекомендуется применять препарат с осторожностью у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в т.ч. в анамнезе).

Остеонекроз наружного слухового прохода

Зарегистрированы случаи развития остеонекроза наружного слухового прохода при лечении бисфосфонатами, которые наблюдались, в основном, при длительной терапии.

Возможными факторами риска развития остеонекроза наружного слухового прохода являются применение глюкокортикостероидных препаратов, химиотерапия и/или такие местные факторы риска как инфекция или травма. Необходимо помнить о возможности развития остеонекроза наружного слухового прохода у пациентов, получающих бисфосфонаты, с симптомами хронической инфекции уха.

Атипичные переломы бедренной кости

Имеются сообщения о случаях атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительно получающих антиостеопоретическую терапию бисфосфонатами. Эти переломы, поперечные или короткие косые, локализируются на любом участке от малого вертела до надмыщелков и возникают, как правило, спонтанно или после незначительной травмы. До обнаружения бедренных переломов пациенты могут на протяжении нескольких недель или месяцев испытывать боль в области бедра или паха. Переломы часто двусторонние, поэтому при диагностировании перелома бедренной кости у пациента, получающего бисфосфонаты, также необходимо обследовать контралатеральную бедренную кость. Есть сообщения, что данные переломы сопровождаются медленным заживлением (срастанием). Решение об отмене терапии бисфосфонатами у пациентов с подозрением на атипичные переломы бедренной кости должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения риска и пользы. Четкая причинно-следственная связь между применением бисфосфонатов и переломами бедренной кости установлена не была, так как атипичные переломы также возникали у пациентов с остеопорозом, которые не получали терапию бисфосфонатами. Все пациенты, получающие терапию бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, должны быть информированы о необходимости сообщать о любой боли в области бедра или паха, и любой такой пациент должен быть обследован на наличие у него перелома бедренной кости.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Изучения влияния золедроновой кислоты на способность управлять транспортными

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

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг/5 мл, 5 мг/6,25 мл.

По 5 мл концентрата, содержащего 4 мг золедроновой кислоты, или 6,25 мл концентрата, содержащего 5 мг золедроновой кислоты, во флаконы темного стекла I-ого гидролитического класса, герметично укупоренные пробками из бромбутиловой или хлорбутиловой резины и обкатанные алюминиево-пластиковыми колпачками.

На флаконы наклеивают самоклеящиеся этикетки.

Один флакон с препаратом в пластиковой подложке или контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"

(ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА"), Россия,

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

тел./факс: (347) 272-92-85,

www.pharmstd.ru

Производитель

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"

(ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА"), Россия,

Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28,

тел./факс: (347) 272-92-85,

www.pharmstd.ru

Представитель

ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА"



Е.В. Толстова