

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Аккласта

Раствор для инфузий 5 мг/100 мл

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение № 1

Дата внесения изменения « 2004 16 » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика	Фармакодинамика
Золедроновая кислота, представитель класса азотсодержащих бисфосфонатов, действует преимущественно на костную ткань, подавляет активность остеокластов и резорбцию костной ткани.	Золедроновая кислота, представитель класса азотсодержащих бисфосфонатов, действует преимущественно на костную ткань, подавляет активность остеокластов и резорбцию костной ткани.
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 препарата Акласта 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. На экспериментальных моделях ускоренной остеорезорбции при длительном применении золедроновой кислоты, показано, что золедроновая кислота значительно ингибирует костную резорбцию без 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	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 препарата Акласта 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. На экспериментальных моделях ускоренной остеорезорбции при длительном применении золедроновой кислоты показано, что золедроновая кислота значительно ингибирует костную резорбцию без 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

Старая редакция	Новая редакция
(компактной) костной ткани, не вызывая образования волокнистой костной 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 препарата Акласта у пациентов 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 развития 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 препаратом Акласта достигалось снижение риска развития вертебральных переломов на 61%. При лечении препаратом Акласта относительный риск развития переломов бедренной кости к 3-му году терапии снижался на 40%. При лечении препаратом Акласта относительный риск развития любых клинических переломов, невертебральных переломов любой локализации (исключая переломы	(компактной) костной ткани, не вызывая образования волокнистой костной 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 препарата Акласта 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 препаратом Акласта достигалось снижение риска возникновения вертебральных переломов на 61%. При лечении препаратом Акласта относительный риск возникновения переломов бедренной кости к 3 году терапии снижался на 40%. При лечении препаратом Акласта относительный риск возникновения любых клинических переломов, невертебральных переломов любой локализации (исключая переломы

Старая редакция	Новая редакция
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 препаратом Акласта в течение 1 года у пациентов с постменопаузальным остеопорозом наблюдалось снижение активности костного изофермента щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I типа (PINP) и β-С-концевых телопептидов крови до пременопаузального уровня. При повторных введениях препарата в течение 3-х лет не было отмечено дальнейшего снижения в крови уровня маркеров ремоделирования кости. Применение препарата Акласта в течение 3-х 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 препарата пациентам (мужчинам и женщинам) с недавними (в	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 препаратом Акласта 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-С-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 препарата Акласта 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 препарата пациентам (мужчинам и женщинам) с недавними (в

Старая редакция	Новая редакция
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 препарата Акласта у данной категории пациентов относительный риск летальных исходов (независимо от их причины) снижался на 28%. У пациентов с переломами бедренной кости при применении препарата Акласта в течение 2-х 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-х лет отмечалось выраженное повышение МПКТ поясничных позвонков. У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, терапия препаратом Акласта в течение года также значительно увеличивала МПКТ (поясничных позвонков, шейки бедра, вертела, лучевой кости), не оказывая	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 препарата Акласта у данной категории пациентов относительный риск летальных исходов (независимо от их причины) снижался на 28%. У пациентов с переломами бедренной кости при применении препарата Акласта 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 препаратом Акласта в течение года также значительно увеличивала МПКТ (поясничных позвонков, шейки бедра, вертела, лучевой кости), не оказывая

Старая редакция	Новая редакция
отрицательного влияния на структуру костной ткани и минерализацию. При применении препарата Акласта для профилактики постменопаузального остеопороза 1 раз в 2 года у женщин с длительностью постменопаузы менее и более 5-ти 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-ти лет соответственно. У женщин с различной длительностью постменопаузы при введении препарата Акласта 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 препаратом Акласта у пациентов с костной болезнью Педжета отмечался статистически достоверный, быстрый и длительный терапевтический ответ, нормализация уровня костного обмена и активности щелочной фосфатазы в плазме крови. Препарат также высокоэффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными бисфосфонатами. Терапевтический ответ при применении	отрицательного влияния на структуру костной ткани и минерализацию. При применении препарата Акласта 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 препарата Акласта 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 препаратом Акласта 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

Старая редакция	Новая редакция
препарата Акласта сохраняется дольше, чем при применении резидроновой кислоты (7,7 лет по сравнению с 5,1 лет).	препарата Акласта сохраняется дольше, чем при применении ризедроновой кислоты (7,7 лет по сравнению с 5,1 лет).
Выраженное снижение болевого синдрома на 6-м месяце после однократного введения препарата Акласта в дозе 5 мг сравнимо с анальгезирующим эффектом резидроновой кислоты в дозе 30 мг в сутки.	Выраженное снижение болевого синдрома на 6 месяце после однократного введения препарата Акласта 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.	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.
Фармакокинетика	Фармакокинетика
Данные по фармакокинетике получены после однократной и повторных 5- и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты у 64 пациентов. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.	Данные по фармакокинетике получены после однократной и повторных 5- и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты у 64 пациентов. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.
После начала введения препарата концентрация золедроновой кислоты в плазме крови быстро увеличивается, достигая максимума в конце инфузии.	После начала введения препарата концентрация золедроновой кислоты в плазме крови быстро увеличивается, достигая максимума в конце инфузии.
После окончания инфузии происходит быстрое уменьшение концентрации золедроновой кислоты в плазме крови (до уровня < 10% от пикового значения через	Распределение После окончания инфузии происходит быстрое уменьшение концентрации золедроновой кислоты в плазме крови (до уровня < 10% от максимального значения

Старая редакция	Новая редакция
4 часа и до < 1% от пика через 24 ч), затем в течение длительного периода в плазме крови сохраняются низкая концентрация препарата (не превышающая 0,1% от максимальной).	через 4 часа и до < 1% от максимального значения через 24 ч), затем в течение длительного периода в плазме крови сохраняются низкая концентрация препарата (не превышающая 0,1% от максимальной).
	Метаболизм Золедроновая кислота не метаболизируется и выводится почками в неизменном виде.
Золедроновая кислота выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение из системного кровотока с периодами полувыведения 0,24 ч (α-фаза) и 1,87 ч (β-фаза) и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч (γ- фаза). Быстрое снижение концентрации препарата (α и β фазы) в плазме крови возможно связано с быстрым распределением золедроновой кислоты в костной ткани и выведением её почками. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. Золедроновая кислота не метаболизируется и выводится почками в неизменном виде.	Выведение Золедроновая кислота выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение из системного кровотока с периодами полувыведения 0,24 ч (α-фаза) и 1,87 ч (β-фаза) и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч (γ-фаза). Быстрое снижение концентрации препарата (α и β фазы) в плазме крови возможно связано с быстрым распределением золедроновой кислоты в костной ткани и выведением ее почками. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней.
В течение первых 24 часов в моче обнаруживается 39±16% введенной дозы. Остальное количество препарата связывается исключительно с костной тканью, после чего наблюдается очень медленное высвобождение золедроновой кислоты обратно из костной ткани в системный	В течение первых 24 часов в моче обнаруживается 39±16% введенной дозы. Остальное количество связывается исключительно с костной тканью, после чего наблюдается очень медленное высвобождение золедроновой кислоты обратно из костной ткани в системный

Старая редакция	Новая редакция
кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы, пола, возраста, расы 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 ведет к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Связывание золедроновой кислоты с белками плазмы невысокое (23-40%) и не зависит от ее концентрации. <i>Фармакокинетика в особых клинических случаях</i> Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина и составляет $75 \pm 33\%$ от клиренса креатинина, средние значения которого 84 ± 29 мл/мин (диапазон 22-143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в фармакокинетическое исследование. 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	кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы, пола, возраста, расы 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 ведет к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Связывание золедроновой кислоты с белками плазмы крови невысокое (23-40%) и не зависит от ее концентрации. <i>Фармакокинетика в особых клинических случаях</i> Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина и составляет $75 \pm 33\%$ от клиренса креатинина, средние значения которого 84 ± 29 мл/мин (диапазон 22-143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в фармакокинетическое исследование. 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

Старая редакция	Новая редакция
необходимости в коррекции дозы золедроновой кислоты при нарушении функции почек легкой (клиренс креатинина = 50-80 мл/мин) и средней (клиренс креатинина = 30-50 мл/мин) степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин) противопоказано из-за повышения риска возникновения почечной недостаточности.	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. Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 35 мл/мин) противопоказано из-за повышения риска возникновения почечной недостаточности.
Противопоказания • Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата или к любым бисфосфонатам. • Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальцемию. • Беременность, период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет (т.к. безопасность и эффективность применения препарата Акласта у данной категории больных (дети и подростки) не изучались). • Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).	Противопоказания • Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата или к любым бисфосфонатам. • Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальцемию. • Беременность, период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет (т.к. безопасность и эффективность применения препарата Акласта у пациентов данной категории (дети и подростки) не изучались). • Нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 35 мл/мин).
С осторожностью Следует соблюдать осторожность при применении препарата Акласта: • у пациентов с нарушением функции	С осторожностью Следует соблюдать осторожность при применении препарата Акласта: • у пациентов с нарушением функции

Старая редакция	Новая редакция
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). <i>Если у Вас одно из перечисленных заболеваний (состояний) перед приемом препарата обязательно проконсультируетесь с врачом.</i>	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). <i>Если у Вас одно из перечисленных заболеваний (состояний) перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.</i>
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Акласта, раствор для инфузий, вводят внутривенно инфузионно. Введение препарата следует проводить с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин.	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат Акласта, раствор для инфузий, вводят внутривенно инфузионно. Введение препарата следует проводить с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии в течение не менее 15 мин.

Старая редакция	Новая редакция
Перед введением препарата Акласта следует обеспечить адекватную гидратацию организма. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), а также у больных, получающих терапию диуретическими средствами.	Перед введением препарата Акласта следует обеспечить адекватную гидратацию пациента. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), а также у пациентов, получающих терапию диуретическими средствами.
Для лечения <i>постменопаузального остеопороза у женщин</i> и <i>остеопороза у мужчин</i> рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Если поступление в организм кальция и витамина D с пищей недостаточно, пациентам следует дополнительно назначить препараты кальция и витамина D.	Для лечения <i>постменопаузального остеопороза у женщин</i> и <i>остеопороза у мужчин</i> рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. При недостаточном потреблении кальция и витамина D с пищей следует дополнительно применять препараты кальция и витамина D.
Для профилактики последующих переломов у больных с переломами проксимального отдела бедренной кости рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии препарата Акласта принять однократно витамин D в высоких дозах (от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно). При однократном применении препарата Акласта больным рекомендуется в течение 14 дней до инфузии	Для профилактики последующих переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии препарата Акласта принять однократно витамин D в высокой дозе (от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно). При однократном применении препарата Акласта пациентам рекомендовано в течение 14 дней до

Старая редакция	Новая редакция
ежедневно принимать внутрь препараты кальция (1000 мг в сутки и витамина D (800 МЕ в сутки). После инфузии препарата Акласта в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D.	инфузии ежедневно принимать внутрь препараты кальция (1000 мг в сутки и витамина D (800 МЕ в сутки). После инфузии препарата Акласта в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D.
Для профилактики последующих переломов у больных с переломами проксимального отдела бедренной кости первую инфузию препарата следует проводить через 2 и более недель после операции.	Для профилактики последующих переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости первую инфузию препарата следует проводить через 2 и более недель после операции.
Для лечения <i>остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов</i>, рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Если поступление в организм кальция и витамина D с пищей недостаточно, пациентам с остеопорозом следует дополнительно назначить препараты кальция и витамина D.	Для лечения <i>остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов</i>, рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) 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.
Для профилактики <i>постменопаузального остеопороза</i> рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в 2 года.	Для профилактики <i>постменопаузального остеопороза</i> рекомендуемая доза препарата Акласта составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в 2 года.
Для принятия решения о необходимости проведения повторной инфузии должна проводиться ежегодная оценка риска возникновения переломов и оценка клинического ответа на терапию.	Для принятия решения о необходимости проведения повторной инфузии следует ежегодно проводить повторную оценку риска возникновения переломов и оценку клинического ответа на терапию.

Старая редакция	Новая редакция
Для профилактики постменопаузального остеопороза очень важно достаточное поступление в организм кальция и витамина D. В случае если их поступление с пищей недостаточное, рекомендуется дополнительный прием препаратов кальция и витамина D.	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.
Для лечения <i>костной болезни Педжета</i> рекомендуется однократное введение 5 мг препарата Акласта внутривенно.	Для лечения <i>костной болезни Педжета</i> рекомендуется однократное введение 5 мг препарата Акласта внутривенно.
Костная болезнь Педжета характеризуется высокой активностью обмена костной ткани. Вследствие быстрого наступления эффекта в отношении костного обмена, после применения препарата Акласта, в течение первых 10 дней после инфузии, может развиваться преходящая гипокальциемия. На фоне применения препарата Акласта рекомендуется достаточный прием 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 препарата Акласта.	Костная болезнь Педжета характеризуется высокой активностью обмена костной ткани. Вследствие быстрого наступления эффекта в отношении костного обмена после применения препарата Акласта в течение первых 10 дней после инфузии может развиваться преходящая гипокальциемия. На фоне применения препарата Акласта 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 препарата Акласта.
<i>Повторное лечение препаратом Акласта костной болезни Педжета</i>	<i>Повторное лечение препаратом Акласта у пациентов с костной болезнью Педжета</i>
После однократного применения препарата Акласта при костной болезни Педжета у пациентов отмечалась продолжительная (около 7,7 лет в среднем) ремиссия. Так как	После однократного применения препарата Акласта при костной болезни Педжета у пациентов отмечалась продолжительная (около 7,7 лет в среднем) ремиссия. Так как

Старая редакция	Новая редакция
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 Акласта должен определяться индивидуально на основании эффективности лечения и результатов определения концентрации щелочной фосфатазы, которое должно проводиться каждые 6-12 месяцев. При отсутствии клинических признаков ухудшения состояния, таких как, боли в костях и симптомы компрессии, и/или рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, следующая инфузия препарата Акласта может быть проведена не ранее, чем через 12 месяцев после первой.	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 Акласта должен определяться индивидуально на основании эффективности лечения и результатов определения концентрации щелочной фосфатазы, которое должно проводиться 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 Акласта может быть проведена не ранее, чем через 12 месяцев после первой.
<i>Пациенты с нарушениями функции почек</i> Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин противопоказано.	<i>Пациенты с нарушениями функции почек</i> Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина < 35 мл/мин противопоказано.
У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин не требуется коррекции дозы препарата.	У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин не требуется коррекции дозы препарата.
<i>Пациенты с нарушениями функции печени</i> Пациентам с нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы препарата.	<i>Пациенты с нарушениями функции печени</i> Пациентам с нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы препарата.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)</i> Коррекции дозы препарата не требуется, так как биодоступность, распределение и выведение препарата у больных разного возраста имеют сходный характер. <i>Указания по использованию препарата</i> При подготовке и проведении инфузии следует соблюдать правила асептики. До введения препарата Акласта следует визуально оценить качество и цвет раствора. Препарат нельзя использовать при изменении цвета или появлении нерастворившихся видимых частиц. Препарат Акласта не следует смешивать или вводить вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта препарата Акласта с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы. Для введения препарата всегда следует использовать отдельную систему для инфузий. По окончании инфузии препарата Акласта неиспользованный раствор, оставшийся во флаконе, применять нельзя. Раствор препарата Акласта желательно использовать непосредственно после вскрытия флакона. Неиспользованный сразу раствор можно хранить в холодильнике при температуре от +2 до + 8 °C не более 24 часов. В случае если раствор охлажден, перед	<i>Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)</i> Коррекции дозы препарата не требуется, так как биодоступность, распределение и выведение у пациентов различных возрастов имеют сходный характер. <i>Указания по использованию препарата</i> При подготовке и проведении инфузии следует соблюдать правила асептики. До введения препарата Акласта следует визуально оценить качество и цвет раствора. Препарат нельзя применять при изменении цвета или появлении нерастворившихся видимых частиц. Препарат Акласта не следует смешивать или вводить вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта препарата Акласта с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы. Для введения препарата всегда следует использовать отдельную систему для инфузий. Неиспользованный раствор препарата Акласта, оставшийся во флаконе, применять нельзя. Раствор препарата Акласта желательно использовать непосредственно после вскрытия флакона. Неиспользованный сразу раствор можно хранить в холодильнике при температуре от +2 до + 8 °C не более 24 часов. В случае если раствор охлажден, перед

Старая редакция	Новая редакция
введением его следует выдержать в помещении до достижения комнатной температуры.	введением его следует выдержать в помещении до достижения комнатной температуры.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска. Терапию препаратом Акласта 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 Акласта. Золедроновая кислота является действующим веществом как препарата Акласта, так и препарата Зомета® (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно. При наличии гипокальциемии перед началом применения препарата Акласта необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение пациентов, входящими в группу риска. Терапию препаратом Акласта 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 Акласта. Золедроновая кислота является действующим веществом как препарата Акласта, так и препарата Зомета® (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно. При наличии гипокальциемии перед началом применения препарата Акласта необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся

Старая редакция	Новая редакция
нарушений минерального обмена (например, возникающих после операций на щитовидной и паращитовидной железах, при гипопаратиреозе или снижении всасывания кальция в кишечнике) и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами с гипокальциемией.	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.
<i>Нарушения функции почек</i>	<i>Нарушения функции почек</i>
Для снижения риска развития нарушений со стороны почек следует соблюдать следующие указания:	Для снижения риска развития нарушений со стороны почек следует соблюдать следующие указания:
• Препарат противопоказан пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 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, транзиторное повышение концентрации креатинина в плазме крови может быть выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При применении препарата Акласта 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 препарата	• 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, транзиторное повышение концентрации креатинина в плазме крови может быть выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При применении препарата Акласта 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 препарата

Старая редакция	Новая редакция
Акласта с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). • Перед введением препарата Акласта 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 препарата Акласта следует проводить в течение не менее 15 мин.	Акласта с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). • Перед введением препарата Акласта 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 препарата Акласта следует проводить в течение не менее 15 мин. Костно-мышечная боль В пострегистрационных исследованиях применения бисфосфонатов, в том числе препарата Акласта, 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 препарата Акласта. В большинстве случаев после отмены препарата симптомы регрессировали, однако, после возобновления терапии

Старая редакция	Новая редакция
<i>Остеонекроз челюсти</i> 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).	препаратом Акласта или другими бисфосфонатами у группы пациентов симптомы возобновлялись. <i>Остеонекроз челюсти</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
При развитии остеонекроза челюсти на фоне терапии бисфосфонатами проведение стоматологических операций может ухудшить состояние пациентов. 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 риск/польза. 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	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 препаратом Акласта, 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

Старая редакция	Новая редакция
исследованиях с участием препарата Акласта 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).	исследованиях с участием препарата Акласта 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.
<i>Атипичные переломы бедренной кости</i> Имеются сообщения о случаях атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительно получающих антиостеопоретическую	<i>Атипичные переломы бедренной кости</i> Имеются сообщения о случаях атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительно получающих антиостеопоретическую

Старая редакция	Новая редакция
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 контрлатеральную 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 препарат Акласта, должны быть информированы о необходимости сообщать о любой боли в	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 контрлатеральную 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 препарат Акласта, должны быть информированы о необходимости сообщать о любой боли в

Старая редакция	Новая редакция
области бедра или паха, и любой такой пациент должен быть обследован на наличие у него перелома бедренной кости.	области бедра или паха, и любой такой пациент должен быть обследован на наличие у него перелома бедренной кости.

Стародубова М.В.
 Менеджер отдела регулирования
 обращения лекарственных средств
 ООО «Новартис Фарма»

