ЛП-№(012462)-(РГ-RU) от 18.11.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗОЛЕДАРТ, 0,8 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: золедроновая кислота.

Каждый мл концентрата содержит 0,8 мг золедроновой кислоты (в виде моногидрата).

Каждый флакон концентрата содержит 4 мг золедроновой кислоты (в виде моногидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ЗОЛЕДАРТ показан к применению у взрослых:

- Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественная миелома, в том числе для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости.

- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями (содержание альбумин-корректированного кальция в сыворотке крови > 12,0 мг/дл [3,0 ммоль/л]).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Метастазы в кости при солидных злокачественных опухолях 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (> 65 лет)

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями

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

Метастазы в кости при солидных злокачественных опухолях и множественная миелома

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

Доза препарата ЗОЛЕДАРТ зависит от исходного КК, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Противопоказано применение препарата у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел 4.3).

Рекомендуемые дозы у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (значения КК 30–60 мл/мин) приведены ниже.

Исходное значение КК (мл/мин)	**Рекомендуемая доза препарата ЗОЛЕДАРТ**
> 60	4,0 мг (5,0 мл концентрата)
50–60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40–49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30–39	3,0 мг (3,8 мл концентрата)

После начала терапии следует проводить определение концентрации креатинина в сыворотке крови перед введением каждой последующей дозы препарата. При выявлении нарушения функции почек очередное введение препарата ЗОЛЕДАРТ 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 концентрацией креатинина в сыворотки крови от нормы (> 1,4 мг/дл) – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови на 1 мг/дл.

Терапию препаратом ЗОЛЕДАРТ возобновляют только после того, как концентрация креатинина в сыворотке крови достигает значений в пределах ± 10 % от исходной, в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы препарата не требуется.

Дети

Эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты у пациентов в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат ЗОЛЕДАРТ следует вводить внутривенно капельно в течение не менее 15 мин, не смешивая с другими препаратами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Следует скорректировать дегидратацию у пациентов (при ее наличии) перед введением препарата ЗОЛЕДАРТ.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) (см. разделы 4.2 и 4.4);
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

После введения золедроновой кислоты необходим постоянный контроль стандартных показателей метаболизма, связанных с гиперкальциемией, таких как содержание 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 лекарственных препаратов для восполнения электролитных нарушений.

У пациентов с некорректированной гиперкальциемией, как правило, имеется нарушение функции почек, поэтому необходим тщательный контроль функции почек у пациентов данной категории.

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

Нарушения функции почек

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относится дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, применение нефротоксических лекарственных препаратов, а также слишком быстрое введение препарата. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования 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 золедроновой кислоты в рекомендуемых дозах, хотя с меньшей частотой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 4.2). При выявлении признаков нарушения функции почек на фоне терапии золедроновой кислотой лечение следует возобновлять только после того, как концентрация креатинина достигает значений в пределах ± 10 % от исходной величины (см. раздел 4.2). Лечение золедроновой кислотой может быть возобновлено в дозе аналогичной назначаемой до прерывания лечения. Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени противопоказано (см. раздел 4.3).

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 множественной миеломой, а также при наличии стоматологических заболеваний (после удаления зуба, при заболеваниях пародонта, неудовлетворительной фиксации зубных протезов). Известными факторами риска остеонекроза челюсти являются рак, одновременная терапия (химиотерапия, лучевая терапия, антиангиогенные препараты, глюкокортикостероиды), сопутствующие состояния (анемия, коагулопатии, инфекция, предшествующее заболевание полости рта).

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

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

Описаны случаи остеонекроза иной локализации, в 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 золедроновой кислотой или другого бисфосфоната.

Гипокальциемия

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

Следует соблюдать осторожность при применении препарата ЗОЛЕДАРТ одновременно с другими лекарственными препаратами, 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 ЗОЛЕДАРТ, не должны одновременно получать другие препараты золедроновой кислоты, так же, как и другие бисфосфонаты.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на разовую дозу, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов с аминогликозидами, кальцитонином и «петлевыми» диуретиками, поскольку одновременное действие этих препаратов проявляется увеличением продолжительности низкого содержания кальция в плазме крови.

Осторожность необходима при одновременном применении золедроновой кислоты с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием. Следует обращать внимание на возможность развития во время лечения гипомагниемии.

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 препарата ЗОЛЕДАРТ с талидомидом не требуется коррекции дозы золедроновой кислоты, за исключением применения у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести.

Комбинированное применение талидомида (100 мг или 200 мг 1 раз в сутки) и препарата ЗОЛЕДАРТ (4 мг) у пациентов с множественной миеломой существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты и КК.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 8 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.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

Беременность

Применение препарата ЗОЛЕДАРТ во время беременности противопоказано.

Лактация

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко. Применение препарата ЗОЛЕДАРТ 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 0,01 мг/кг в сутки золедроновая кислота подавляла фертильность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изучения влияния золедроновой кислоты на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. В случае возникновения нежелательных 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих золедроновую кислоту по зарегистрированным показаниям, являлись: анафилактическая реакция, нежелательные явления со стороны глаз, остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости, фибрилляция предсердий, нарушение функции почек, реакция острой фазы, гипокальциемия и интерстициальное заболевание легких. Информация о частоте НР при применении золедроновой кислоты 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 золедроновой кислоты: 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, получающих золедроновую кислоту в дозе 4 мг.

Табличное резюме нежелательных реакций

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 (≥1/100, но <1/10);
нечасто (≥1/1 000, но <1/100);
редко (≥1/10 000, но <1/1 000);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто	Анемия
Нечасто	Тромбоцитопения, лейкопения
Редко	Панцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Редко	Ангионевротический отек
Психические нарушения	
Часто	Нарушение сна
Нечасто	Чувство тревоги
Редко	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль, парестезии
Нечасто	Головокружение, дисгевзия, гипестезия, гиперестезия, тремор
Очень редко	Судороги, гипестезия и тетания (развивающиеся вследствие гипокальциемии)
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Конъюнктивит
Нечасто	«Размытость» зрения
Редко	Увеит
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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	Одышка, кашель
Редко	Интерстициальная болезнь легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Тошнота, рвота, снижение аппетита, запор
Нечасто	Диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Повышенное потоотделение
Нечасто	Зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Часто	Боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли, тугоподвижность суставов
Нечасто	Некроз челюсти, мышечные судороги
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Нарушение функции почек
Нечасто	Острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия
Редко	Приобретенный синдром Фанкони
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Реакция острой фазы, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром (включающий общее недомогание, озноб, чувство недомогания, «приливы»), периферические отеки, астения
Нечасто	Реакция в месте введения (боль, раздражение, отечность, уплотнение, покраснение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела
Редко	Артрит и опухание суставов как симптом реакции острой фазы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Гипофосфатемия
Часто	Повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, гипокальциемия
Нечасто	Гипомагниемия, гипокалиемия
Редко	Гиперкалиемия, гипернатриемия

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

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

Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая реакция/шок
Нарушения со стороны нервной системы:	Сонливость
Нарушения со стороны органа зрения:	Эписклерит, склерит и воспалительные заболевания орбиты
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция предсердий
Нарушения со стороны сосудов	Снижение артериального давления, приводящее к обмороку или циркуляторному коллапсу, в основном у пациентов с факторами риска
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхоспазм
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница
Нарушения со стороны мышечной, костной 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 препарата 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 кислотой или другими бисфосфонатами, одновременное применение нефротоксичных препаратов или введение препарата в течение меньшего, чем рекомендуемый, периода времени. Отмечено ухудшение функции почек, прогрессирование нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы золедроновой кислоты.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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. Существуют широко известные множественные факторы риска, предрасполагающие к развитию остеонекроза челюсти, такие как злокачественные новообразования, одновременная терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, лучевая терапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие состояния (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующее заболевание полости рта). Несмотря на то, что причинно-следственная связь не установлена, целесообразно избегать стоматологических оперативных вмешательств в связи с возможностью отсроченного выздоровления. Исходя из доступных данных, частота развития остеонекроза челюсти связна 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M05BA08

Механизм действия

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. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование остеокластов, до сих пор остается невыясненным.

Фармакодинамические эффекты

Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

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, благодаря синергическому эффекту в комбинации с гормональной терапией или химиотерапией подавляет пролиферацию и индуцирует 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 гиперкальциемию. 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 золедроновой кислоты характеризуется снижением концентрации кальция в сыворотке крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации концентрации кальция составляет около 4 дней.

К 10 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 при гиперкальциемии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Данные по фармакокинетике при метастазах в кости 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 инфузии концентрация золедроновой кислоты в плазме крови быстро увеличивается, достигая максимальной концентрации (C_{max}) в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10 % после 4 часов и на менее чем 1 % от C_{max} через 24 часа с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1 % от C_{max}, 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 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 неизмененном виде. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р450 человека и не подвергается биотрансформации, что позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Элиминация

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодами полувыведения ($T_{1/2}$) 0,24 ч и 1,87 ч, и длительная фаза с конечным $T_{1/2}$, составляющим 146 ч. Не отмечено

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 39 ± 16 % введенной дозы. Остальное количество препарата 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 препарата составляет 5,04 ± 2,5 л/ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Фармакокинетические исследования у пациентов с гиперкальциемией или нарушением функции печени не проводились. Через кишечник выводится менее 3 % дозы препарата.

Линейность (нелинейность)

Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30 % в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация – время» (AUC).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

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 нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин) ограничены.

Печеночная недостаточность

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 обнаруживалось в фекалиях. Вышесказанное позволяет предположить, что состояние функции печени существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Другие особые группы

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия цитрата дигидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Разведенный раствор золедроновой кислоты нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера лактат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор следует вводить непосредственно после приготовления. Готовый раствор можно хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более чем 24 часа.

Перед введением раствор следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры.

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

Неиспользованный раствор препарата ЗОЛЕДАРТ, оставшийся во флаконе, применять нельзя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл во флаконы из бесцветного стекла (Тип I) или пластиковые из циклоолефинового полимера, укупоренные резиновыми пробками из бромбутилкаучука с фторполимерным покрытием и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

При подготовке и проведении инфузии следует соблюдать правила асептики. Перед введением препарата ЗОЛЕДАРТ следует визуально оценить качество и цвет раствора.

Препарат нельзя применять при изменении цвета или появлении не растворившихся видимых частиц.

Перед инфузией препарат следует дополнительно растворить в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

Приготовленный раствор препарата ЗОЛЕДАРТ необходимо вводить с использованием отдельной системы для внутривенных инфузий.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2025 № 28225
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «АМЕДАРТ»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1
Тел.: +7(495) 741-46-65
Факс: +7(495) 741-46-65
Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «АМЕДАРТ»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1
Тел.: +7(495) 741-46-65
Факс: +7(495) 741-46-65
Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ЗОЛЕДАРТ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.