

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Золедроновая кислота-Ферейн, 4 мг/5 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: золедроновая кислота

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 4 мг золедроновой кислоты.

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 4 мг золедроновой кислоты.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1,25 мг золедроновой кислоты

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Золедроновая кислота-Ферейн должен вводить только квалифицированный медицинский персонал, с опытом внутривенного введения бисфосфонатов.

Препарат Золедроновая кислота-Ферейн не рекомендуется смешивать с растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные ионы (например, раствор Рингера).

Следует скорректировать дегидратацию у пациентов (при ее наличии) перед введением препарата Золедроновая кислота-Ферейн.

Режим дозирования

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 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.

Особые группы пациентов

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 препарата Золедроновая кислота-Ферейн зависит от исходного клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Противопоказано применение препарата у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (значения клиренса креатинина < 30 мл/мин). (см. раздел 4.3)

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

Исходное значение клиренса креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты
> 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 дозы препарата. При выявлении нарушения функции почек очередное введение препарата Золедроновая кислота-Ферейн 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 препаратом Золедроновая кислота-Ферейн 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.

Способ применения

Препарат Золедроновая кислота-Ферейн следует вводить внутривенно капельно, в течение не менее 15 мин, не смешивая с другими препаратами.

Инструкцию 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).
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский и подростковый возраст (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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 препарат одновременно с другими препаратами, обладающими нефротоксичным потенциалом.

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

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

Особые указания

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

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

При решении вопроса о лечении препаратом золедроновая кислота у пациентов с костными метастазами 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.

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 препарата золедроновая кислота 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 дозе 4 мг в течение не менее 15 минут, возможность нарушения функции почек

сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, нарушения функции почек, прогрессирования нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении препарата золедроновая кислота.

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 «Способы применения и дозы»). Применение препарата у пациентов с нарушением 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 препаратом золедроновая кислота. 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, коагулопатии, инфекция, предшествующее заболевание полости рта). Перед применением бисфосфонатов пациентам 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. препаратом золедроновая кислота.

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 препаратом золедроновая кислота, однако причинно-следственная связь этих переломов с терапией золедроновой кислотой не была установлена. Решение о прекращении терапии препаратом золедроновая кислота у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости до проведения обследования должно основываться на индивидуальной оценке соотношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Пациентов, получающих терапию препаратом золедроновая кислота, 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 до 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 препаратом золедроновая кислота. 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 препарата золедроновая кислота, одновременно с другими лекарственными средствами, способными вызвать гипокальциемию, поскольку это может привести к синергическому взаимодействию и развитию гипокальциемии тяжелой степени. Перед началом терапии препаратом золедроновая кислота следует определить концентрацию кальция в сыворотке крови и скорректировать гипокальциемию. Пациенты должны получать адекватное восполнение препаратами кальция и витамин D.

Пациенты, получающие терапию препаратом золедроновая кислота, не должны одновременно получать препарат Акласта, так же как и другие бисфосфонаты.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата золедроновая кислота в педиатрической практике до настоящего времени не установлены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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

Осторожность необходима при одновременном применении препарата Золедроновая кислота-Ферейн с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Золедроновая кислота-Ферейн с ингибиторами ангиогенеза в связи с повышением частоты случаев развития остеонекроза челюсти.

При одновременном применении с препаратом Золедроновая кислота-Ферейн других часто применяемых лекарственных препаратов (противоопухолевые средства, диуретики [за исключением «петлевых»], антибиотики, анальгетики) каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечено.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо предупреждать о необходимости применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Золедроновая кислота-Ферейн.

Беременность

Применение препарата Золедроновая кислота-Ферейн 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.

Лактация

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко. Применение препарата Золедроновая кислота-Ферейн 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.

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

Изучение влияния применения препарата золедроновая кислота на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. Учитывая возможность возникновения нежелательных реакций со стороны нервной системы (головокружения и спутанности сознания) на фоне терапии золедроновой кислоты, пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также занятий видами деятельности, требующими концентрации внимания, напряжений психомоторных функций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих препарат золедроновая кислота по зарегистрированным показаниям, являлись: анафилактическая реакция, нежелательные реакции со стороны органа зрения, остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости, фибрилляция предсердий, нарушение функции почек, реакция острой фазы и гипокальциемия. Информация о частоте НР при применении препарата золедроновая кислота в дозе 4 мг основывается, главным образом, на данных, полученных при проведении длительной терапии. НР, связанные с применением препарата золедроновая кислота, обычно слабо выражены и транзиторны, подобны тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов. Эти НР могут наблюдаться приблизительно у трети пациентов, получающих лечение препаратом золедроновая кислота. Симптомы реакции острой фазы обычно развивались через 3 дня

после применения препарата золедроновая кислота: 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. Частое снижение содержания кальция в сыворотке крови вплоть до развития гипокальциемии сопровождалось отсутствием клинических проявлений.

Имеются сообщения о частых реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота, после внутривенной инфузии препарата золедроновая кислота.

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

Анорексия часто наблюдалась у пациентов, получавших препарат золедроновая кислота 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 препарат золедроновая кислота в дозе 4 мг.

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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 повышенной 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»

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.
зрения; редко – увеит.

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

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

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – гипофосфатемия; часто – повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, гипокальциемия; нечасто – гипомагниемия, гипокалиемия; редко – гиперкалиемия, гипернатриемия.

Общие расстройства и нарушения 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 препарата золедроновая кислота данного явления не наблюдалось.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция/шок.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость.

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

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий.

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: внезапное выраженное ограничение подвижности суставов и/или тяжелая и в некоторых случаях 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 золедроновая кислота ассоциировалась 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 препаратом золедроновая кислота 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 препарата золедроновая кислота.

Остеонекроз челюсти

При лечении бисфосфонатами, в том числе препаратом золедроновая кислота, 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 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 препарата золедроновая кислота. 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-х лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (в дозе 5 мг один раз в год) общая частота развития фибрилляции предсердий составляла 2,5% (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9% (75 из 3852) в группе плацебо. Частота развития 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 препарата золедроновая кислота 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 побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>.

4.9. Передозировка

Симптомы

При острой передозировке препарата (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 заболеваний костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей; бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на костную ткань. Препарат подавляет 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 активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. 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 костных метастазах:

- *In vivo*: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению темпа 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, синергический цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами; антиадгезивную и антиинвазивную активность.

Золедроновая кислота, благодаря синергическому эффекту в комбинации с гормональной или химиотерапией, подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие в отношении клеток миеломы и рака молочной железы (РМЖ) человека, а также уменьшает проникновение клеток РМЖ человека через экстрацеллюлярный матрикс, что свидетельствует о наличии у нее антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и животных, оказывает антиангиогенное действие.

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

У пациентов с множественной миеломой и РМЖ при наличии как минимум одного костного очага эффективность золедроновой кислоты в дозе 4 мг сравнима с памидронатом в дозе 90 мг.

У пациентов с опухолевой гиперкальциемией действие препарата характеризуется снижением концентрации кальция в плазме крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации уровня кальция составляет около 4 суток. К 10-му дню концентрация кальция нормализуется у 87-88 % пациентов. Среднее время до рецидива

(скорректированный по альбумину уровень кальция плазме 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 серьезных различий в отношении частоты и тяжести нежелательных реакций (НР), наблюдающихся у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозах 4 мг и 8 мг, памидронат в дозе 90 мг или плацебо, как при лечении костных метастазов, так и гиперкальциемии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 сыворотке крови быстро увеличивается, достигая пика в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10 % после 4 ч и на менее чем 1 % пика после 24 ч 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 золедроновой кислоты (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 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 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. Увеличение времени 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).

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

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

Нарушение функции почек

Почечный клиренс золедроновой кислоты положительно коррелирует с клиренсом креатина (КК) и составляет 75 ± 33 % от КК, составляющего в среднем 84 ± 29 % (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 у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) ограничены.

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..

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

маннитол

натрия цитрата дигидрат

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Разведенный раствор препарата Золедроновая кислота-Ферейн нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими ионы кальция, например, раствором Рингера.

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/ампула

3 года.

Приготовленный раствор

Полученный раствор следует вводить непосредственно после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл препарата во флаконы медицинские стеклянные прозрачные из стекла 1-го гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми и обжатые алюминиевыми колпачками.

По 5 мл препарата в ампулы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов или 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 5 флаконов или 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги или материала упаковочного комбинированного на бумажной основе.

По 1, 2 контурной ячейковой упаковке с флаконами/ампулами вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 10 контурных ячейковых упаковок с флаконами/ампулами вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона.

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

Приготовление раствора для инфузий

Перед инфузией следует дополнительно растворить препарат Золедроновая кислота-Ферейн, концентрат 4 мг/5 мл, в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы. Раствор следует готовить в асептических условиях. Полученный раствор следует вводить непосредственно после приготовления.

Раствор препарата Золедроновая кислота-Ферейн не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами. Препарат Золедроновая кислота-Ферейн 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.

При использовании для введения препарата Золедроновая кислота-Ферейн 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 золедроновой кислотой не обнаружено.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Брынцалов-А»
117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 1
Телефон: +7 (499) 611-54-91
Факс: +7 (499) 611-13-55
Электронная почта: info@ferain.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛС-007061

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 02.06.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Золедроновая кислота-Ферейн доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.