ЛП-№(007503)-(РГ-RU) от 01.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Резокластин, 4 мг/5 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 объемом 5 мл содержит 4 мг золедроновой кислоты (в виде моногидрата).

Вспомогательные 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.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Следует скорректировать дегидратацию у пациентов (при ее наличии) перед введением золедроновой кислоты.

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 в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки.

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

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

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 клиренс креатинина (КК).

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Резокластин у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

Не рекомендуется смешивать золедроновую кислоту с растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные ионы (например, раствор Рингера лактат). Приготовленный раствор золедроновой кислоты необходимо вводить с использованием отдельной системы для внутривенных инфузий.

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).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Беременность и период грудного вскармливания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 одновременно с другими препаратами, обладающими нефротоксическим потенциалом.

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

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

Особые указания

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушение функции почек

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относятся дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств, и слишком быстрое введение препарата. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения препарата в рекомендуемой дозе 4 мг в течение не менее 15 минут, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования нарушения функции почек вплоть до возникновения почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты.

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

Следует проводить определение концентрации креатинина сыворотки крови перед каждым введением препарата. У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени с метастазами солидных злокачественных опухолей в кости и множественной миеломой рекомендуется применение более низкой стартовой дозы препарата. При выявлении признаков нарушения функции почек на фоне терапии препаратом лечение следует возобновлять только после того, как концентрация креатинина достигает значений в пределах ±10% от исходной величины. 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 миеломной болезнью, а также при наличии стоматологических заболеваний (после удаления зуба, при заболеваниях пародонта, неудовлетворительной фиксации зубных протезов). Известными факторами риска

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 контрлатеральной бедренной кости. Сообщалось также о медленном заживлении (срастании) этих переломов. Были получены сообщения об атипичных переломах бедренной кости у пациентов, получавших лечение золедроновой кислотой, однако причинно-следственная связь этих переломов с терапией золедроновой кислотой не была установлена. Решение о прекращении терапии золедроновой кислотой у пациентов с подозрением на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

атипичный перелом бедренной кости до проведения обследования должно основываться на индивидуальной оценке соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Пациентов, получающих терапию золедроновой кислотой, следует предупредить о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых болях в бедре или паховой области; каждый пациент, предъявляющий жалобы на такие симптомы, должен быть обследован для выявления возможного незавершенного (неполного) перелома бедренной кости.

Мышечная боль

В клинической практике сообщалось о нечастых случаях развития сильной и в некоторых случаях ограничивающей трудоспособность боли в костях, суставах и мышцах на фоне лечения бисфосфонатами, к которым относится и золедроновая кислота. Указанные симптомы развивались в течение периода от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. После прекращения лечения у большинства пациентов отмечено разрешение симптомов. У нескольких пациентов симптомы повторялись при возобновлении терапии или применении другого бисфосфоната.

Гипокальциемия

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

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

Пациенты, получающие терапию препаратом, не должны одновременно получать другие препараты золедроновой кислоты так же, как и другие бисфосфонаты.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 001)

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 снижения содержания кальция в плазме крови.

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

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

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

При комбинированном применении препарата Резокластин 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 Резокластин (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 (контрацепция у мужчин и женщин)

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

Беременность

Применение препарата Резокластин во время беременности противопоказано.

Резюме рисков

Нет данных о применении препарата во время беременности у человека.

При возникновении беременности во время терапии бисфосфонатами возможен риск формирования внутриутробных пороков развития плода (например, аномалий развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 золедроновой кислоты в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

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

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

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

Резюме нежелательных реакций

НР перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но <1/10); нечасто (≥ 1/1000, но <1/100); редко (≥ 1/10000, но <1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – анемия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 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 – реакция в месте введения (боль, раздражение, отечность, уплотнение, покраснение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела;

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

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

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто - гипофосфатемия;

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

нечасто – гипомагниемия, гипокалиемия;

редко - гиперкалиемия, гипернатриемия.

<u>Нежелательные реакции по данным спонтанных отчетов и литературных сообщений (частота неизвестна)</u>

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

как злокачественные новообразования, одновременная терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, лучевая терапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие состояния (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующее заболевание полости рта). Несмотря на то, что причинно-следственная связь не установлена, целесообразно избегать стоматологических оперативных вмешательств в связи с возможностью отсроченного выздоровления. Исходя из доступных данных, частота развития остеонекроза челюсти связана с характером опухоли (распространенный рак молочной железы, множественная миелома).

Реакция острой фазы

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

Фибрилляция предсердий

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 препаратом (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

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 активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

У пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костной ткани золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшает опухолевую 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 препарата характеризуется снижением содержания кальция в сыворотке крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации содержания кальция составляет около 4 дней. К 10 дню содержание кальция нормализуется у 87 – 88% пациентов. Среднее время до рецидива (скорректированное по альбумину содержание кальция сыворотки крови не менее 2,9 ммоль/л) составляет 30 – 40

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

дней. Значимых различий между эффективностью золедроновой кислоты в дозах 4 и 8 мг при лечении гиперкальциемии не наблюдается.

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

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

Распределение

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

Биотрансформация

Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизмененном 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Почечная недостаточность

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с 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 менее 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 не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

D-Маннитол

Натрия цитрата дигидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

При использовании для введения золедроновой кислоты стеклянных флаконов, инфузионных систем и мешков разных типов, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно заполненных 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы) каких-либо признаков несовместимости с препаратом не обнаружено.

Раствор для инфузии не следует смешивать или приводить в контакт с какими-либо инфузионными растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера лактат, а вводить их следует в виде отдельного раствора для внутривенной инфузии с помощью отдельной инфузионной системы, через которую не вводятся другие лекарственные препараты.

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°C не более чем 24 часа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

На флаконы наклеивают самоклеящиеся этикетки.

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

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Раствор следует готовить в асептических условиях. Перед инфузией концентрат разводят в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы.

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

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

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами. Препарат не следует смешивать с какими-либо растворами, содержащими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

кальций или другие двухвалентные ионы, такими как раствор Рингера лактат.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

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

Телефон/факс: (347) 272 92 85,

Электронная почта: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

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

Телефон/факс: (347) 272 92 85,

Электронная почта: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2024 № 23957
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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