

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

Золедроновая кислота, 5 мг/6,25 мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: золедроновая кислота.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит золедроновой кислоты моногидрат, эквивалентный 0,8 мг золедроновой кислоты безводной.

Каждый флакон объемом 6,25 мл содержит золедроновой кислоты моногидрат, эквивалентный 5 мг золедроновой кислоты безводной.

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 Золедроновая кислота показан к применению у взрослых:

- постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости);
- профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости;
- остеопороз у мужчин;
- профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов;
- профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией);
- костная болезнь Педжета.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Золедроновая кислота должен вводить только квалифицированный медицинский персонал с опытом внутривенного введения бисфосфонатов. Следует скорректировать дегидратацию у пациентов (при ее наличии) перед введением золедроновой кислоты. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), а также пациентов, получающих терапию диуретическими средствами.

Режим дозирования

Постменопаузальный остеопороз у женщин и остеопороз у мужчин

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

Профилактика последующих переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости

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

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

Остеопороз, вызванный применением глюкокортикостероидов

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

Профилактика постменопаузального остеопороза

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

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

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

пищей рекомендуется дополнительный прием препаратов кальция и витамина D.

Костная болезнь Педжета

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

Повторное лечение золедроновой кислотой у пациентов с костной болезнью Педжета

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

Продолжительность терапии

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина (КК) < 30 мл/мин

противопоказано. У пациентов с $КК \geq 30$ мл/мин не требуется коррекции дозы препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени не требуется коррекции дозы препарата.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Дети

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

Способ применения

Препарат Золедроновая кислота следует вводить внутривенно капельно с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии в течение не менее 15 минут.

Инструкции по разведению 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.
- Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию.
- Нарушение функции почек тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин).
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Терапию золедроновой кислотой у пациентов с костной болезнью Педжета должны проводить только квалифицированные врачи, имеющие опыт лечения данного заболевания. Выраженность послеинфузионных нежелательных реакций, развивающихся в течение 3 дней после инфузии, может быть уменьшена применением парацетамола или ибупрофена сразу после инфузии препарата. При наличии гипокальциемии перед началом применения золедроновой кислоты необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, возникающих после операций на щитовидной и паращитовидной железах, при гипопаратиреозе или снижении всасывания кальция в кишечнике) и обеспечить регулярное наблюдение пациентов с гипокальциемией.

Нарушение функции почек

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

- Препарат противопоказан пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести ($\text{КК} < 30$ мл/мин).
- Перед каждым введением препарата необходимо определять КК (например, по формуле Кокрофта-Голта). На фоне терапии препаратом у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения функции почек, транзиторное повышение концентрации креатинина в плазме крови может быть выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При применении золедроновой кислоты у пациентов, имеющих факторы риска возникновения нарушений со стороны почек, определение концентрации креатинина в плазме крови должно проводиться регулярно.
- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек.
- Перед введением золедроновой кислоты следует обеспечить адекватную гидратацию организма. Это особенно важно для пациентов в возрасте > 65 лет, а также у пациентов, получающих терапию диуретическими средствами.
- Доза препарата при однократной внутривенной инфузии не должна превышать 5 мг, при этом введение золедроновой кислоты следует проводить в течение не менее 15 мин.

Остеонекроз челюсти

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

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

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

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

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

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

Остеонекроз наружного слухового прохода

Зарегистрированы случаи развития остеонекроза наружного слухового прохода при лечении бисфосфонатами, которые наблюдались, в основном, при длительной терапии. Возможными факторами риска развития остеонекроза наружного слухового прохода являются применение глюкокортикостероидных препаратов, химиотерапия и/или такие местные факторы риска как инфекция или травма. Необходимо помнить о возможности развития остеонекроза наружного слухового прохода у пациентов, получающих бисфосфонаты, с симптомами хронической инфекции уха.

Атипичные переломы бедренной кости

Имеются сообщения о случаях атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительно получающих антиостеопоретическую терапию бисфосфонатами. Эти переломы, поперечные или короткие косые, локализуются на любом участке от малого вертела до надмыщелков и возникают, как правило, спонтанно или после незначительной травмы. До обнаружения бедренных переломов пациенты могут на протяжении нескольких недель или месяцев испытывать боль в области бедра или паха. Переломы часто двусторонние, поэтому при диагностировании перелома бедренной кости у пациента, получающего бисфосфонаты, также необходимо обследовать

контралатеральную бедренную кость. Есть сообщения, что данные переломы сопровождаются медленным заживлением (срастанием). Решение об отмене терапии бисфосфонатами у пациентов с подозрением на атипичные переломы бедренной кости должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения риска и пользы. Четкая причинно-следственная связь между применением бисфосфонатов и переломами бедренной кости установлена не была, так как атипичные переломы также возникали у пациентов с остеопорозом, которые не получали терапию бисфосфонатами. Все пациенты, получающие терапию бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, должны быть информированы о необходимости сообщать о любой боли в области бедра или паха, и любой такой пациент должен быть обследован на наличие у него перелома бедренной кости.

Костно-мышечная боль

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

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований по изучению взаимодействия золедроновой кислоты с другими лекарственными средствами не проводилось. Золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму и не влияет на изоферменты цитохрома P450 человека *in vitro*. Золедроновая кислота характеризуется относительно низкой степенью связывания с белками плазмы (приблизительно 43 – 55%); лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением лекарственных веществ с высокой степенью связывания с белками из мест связывания, маловероятно.

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

У пациентов с нарушениями почечной функции при применении золедроновой кислоты совместно с препаратами, которые выводятся преимущественно почками, возможно повышение системного действия данных лекарственных средств.

Фармацевтическое взаимодействие и вопросы совместимости

Раствор золедроновой кислоты несовместим с растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы (например, в одной системе для внутривенного капельного введения).

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 Золедроновая кислота 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 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 препарата Золедроновая кислота 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 работы с механизмами, а также занятий видами деятельности, требующими концентрации внимания, напряжения психомоторных функций.

4.8. Нежелательные реакции

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

Резюме профиля безопасности

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

нежелательных явлений значительно уменьшалась.

Выраженность постинфузионных нежелательных явлений, развивающихся в течение 3 дней после инфузии, может быть уменьшена применением парацетамола или ибупрофена сразу после инфузии золедроновой кислоты (см. раздел 4.4).

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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции 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 убывания их серьезности.

Критерии оценки частоты встречаемости: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Нечасто: грипп, назофарингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: снижение аппетита.

Психические нарушения

Нечасто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение;

Нечасто: заторможенность*, парестезия, сонливость, тремор, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: конъюнктивит, боль в глазах;

Редко: увеит*, эписклерит, ирит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: повышение артериального давления, внезапное покраснение лица;

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка*, кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, рвота, диарея;

Нечасто: диспепсия*, боль в верхних отделах живота, боль в животе *, гастрозофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, эзофагит*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь, повышенное потоотделение*, кожный зуд, эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: боль в костях, миалгия*, артралгия*, боль в спине и конечностях;

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови, поллакиурия, протеинурия;

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: лихорадка;

Часто: гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость*, астения, боль*, общее недомогание;

Нечасто: периферические отеки, жажда*, реакции острой фазы*, некардиогенная боль в груди.

*- В отдельных исследованиях наиболее часто были отмечены следующие нежелательные реакции:

Очень часто: миалгия, артралгия, повышенная утомляемость, боль;

Часто: заторможенность, одышка, диспепсия, эзофагит, боль в животе, повышенное потоотделение, скованность в мышцах, отек в области суставов, боль в области грудной клетки мышечно-скелетного происхождения, скованность в суставах, снижение аппетита, жажда, реакции острой фазы;

Нечасто: увеит.

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

Нарушения метаболизма и питания: гипокальциемия.

Нарушения со стороны нервной системы: дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения: покраснение глаз.

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения.

Желудочно-кишечные нарушения: гастрит (у пациентов, получающих глюкокортикостероиды), зубная боль.

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

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

Профилактика постменопаузального остеопороза

Резюме профиля безопасности

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

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

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

Резюме нежелательных реакций

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

Нарушения метаболизма и питания

Часто: снижение аппетита.

Психические нарушения

Нечасто: тревога.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль;

Часто: тремор, заторможенность;

Нечасто: гипестезия, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: конъюнктивит, боль в глазах, ирит;

Нечасто: нечеткое зрение.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота;

Часто: боль в животе, боль в верхних отделах живота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: повышенное потоотделение в ночное время.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто: миалгия;

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

Нечасто: боль в боку.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: боль, озноб;

Часто: периферические отеки, реакции в месте введения препарата, некардиогенная боль в области грудной клетки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

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

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

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

заболеваниями, получающих химиотерапию, вследствие повышенного риска развития почечной недостаточности.

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

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

У пациентов с остеопорозом, вызванном применением глюкокортикостероидов, на фоне терапии золедроновой кислотой частота изменения КК и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе приема ризедроновой кислоты.

При применении препарата у пациентов с переломами бедренной кости частота изменения КК и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе плацебо.

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

Гипокальциемия

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

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

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

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

Реакции в месте введения препарата

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

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

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

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

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

Остеонекроз челюсти

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

Известными факторами риска остеонекроза челюсти являются онкологические заболевания, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, радиотерапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующая стоматологическая патология). Хотя причинно-следственная связь остеонекроза челюсти с применением бисфосфонатов не установлена, следует избегать стоматологических операций, поскольку сроки восстановления после указанных операций могут увеличиваться (см. раздел 4.4).

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

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

Фибрилляция предсердий

При применении препарата у пациенток с постменопаузальным остеопорозом общая частота развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой составляла 2,5 % (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9 % (75 из 3852 пациентов) у пациентов, не получавших лечение препаратом (группа плацебо). У 1,3 % пациентов (51 пациентка из 3862), получавших золедроновую кислоту, и у 0,6 % (22 пациента из 3852) в

группе плацебо данное нежелательное явление было расценено как серьезное. Причина повышения частоты фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой в данном исследовании не установлена. Повышение частоты фибрилляции предсердий в сравнении с плацебо, отмеченное в данном исследовании, не было обнаружено в других клинических исследованиях золедроновой кислоты.

Отдельные сообщения о нежелательных явлениях

Во время проведения пострегистрационных исследований были выявлены следующие нежелательные реакции (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных нежелательных реакций не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов нежелательные реакции указаны в порядке уменьшения их тяжести.

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

Нарушения метаболизма и питания: дегидратация (развивающаяся вследствие постинфузионных явлений, таких как лихорадка, рвота и диарея), гипофосфатемия.

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

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: остеонекроз челюсти.

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

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

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

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

В настоящее время не существует достаточно клинических данных о случаях передозировки препаратом. Пациенты, получившие дозу препарата, которая превосходит рекомендуемую, должны находиться под наблюдением врача.

Симптомы

При острой передозировке золедроновой кислоты (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, гипокальциемию, гипофосфатемию, гипомagneмию.

Лечение

В случае передозировки препаратом, сопровождающейся клинической симптоматикой (онемение, ощущение покалывания, особенно в области рта, мышечные спазмы и т.д.), показано внутривенное введение растворов, содержащих ионы кальция, магния и фосфаты. При невозможности внутривенного введения препаратов кальция, возможен их пероральный прием.

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, представитель класса азотсодержащих бисфосфонатов, действует преимущественно на костную ткань, подавляет активность остеокластов и резорбцию

костной ткани.

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. После внутривенного введения золедроновая кислота быстро перераспределяется в костной ткани и, подобно другим бисфосфонатам, локализуется преимущественно в местах ремоделирования костной ткани. Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фarnезилпирофосфатсинтетаза (ФПС); при этом не исключается возможность других механизмов действия лекарственного вещества. Продолжительный период действия препарата определяется высоким аффинитетом к активному центру ФПС и выраженным сродством к минерализованной костной ткани.

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

На экспериментальных моделях ускоренной остеорезорбции при длительном применении золедроновой кислоты, показано, что золедроновая кислота значительно ингибирует костную резорбцию без нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани, дозависимо уменьшает активность остеокластов и частоту активации новых очагов ремоделирования как в трабекулярной (губчатой), так и в кортикальной (компактной) костной ткани, не вызывая образования волокнистой костной ткани и аберрантной аккумуляции остеоида, а также дефектов минерализации костной ткани.

За исключением высокого антирезорбтивного действия, влияние золедроновой кислоты на костную ткань сходно с таковым для других бисфосфонатов.

При применении золедроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (значения Т-критерия минеральной плотности костной ткани (МПКТ) шейки бедра менее -2.5) отмечалось статистически достоверное снижение риска вертебральных переломов на 70 % к концу 3 года лечения, а также уменьшение риска возникновения одного или более новых/повторных переломов и вертебральных переломов средней/тяжелой степени на 60-70 %. У пациенток с остеопорозом в возрасте 75 лет и старше при лечении золедроновой кислотой достигалось снижение риска возникновения вертебральных переломов на 61 %.

При лечении золедроновой кислотой относительный риск возникновения переломов бедренной кости к 3 году терапии снижался на 40 %. При лечении золедроновой кислотой относительный риск возникновения любых клинических переломов, невертебральных

переломов любой локализации (исключая переломы фаланг пальцев и костей лицевой части черепа) снижалось на 33 % и 25 % соответственно. При применении препарата в течение 3-х лет у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечалось увеличение МПКТ поясничных позвонков, бедренной кости в целом, в области шейки бедренной кости и дистального отдела лучевой кости в среднем на 6,9 %, 6 %, 5 % и 3,2 %, соответственно.

На фоне терапии золедроновой кислоты в течение 1 года у пациенток с постменопаузальным остеопорозом наблюдалось снижение активности костного изофермента щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида коллагена I типа (PINP) и β -С-концевых телопептидов крови до пременопаузального уровня. При повторных введениях препарата в течение 3 лет не было отмечено дальнейшего снижения в крови содержания маркеров ремоделирования кости.

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

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

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

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

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

женщин с длительностью постменопаузы менее и более 5 лет соответственно.

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

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

Препарат также высокоэффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными бисфосфонатами. Терапевтический ответ при применении золедроновой кислоты сохраняется дольше, чем при применении ризедроновой кислоты (7,7 лет по сравнению с 5,1 лет).

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Данные по фармакокинетике получены после однократной и повторных 5- и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты у 64 пациентов. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

Распределение

После начала введения препарата концентрация золедроновой кислоты в плазме крови быстро увеличивается, достигая максимума в конце инфузии.

После окончания инфузии происходит быстрое уменьшение концентрации золедроновой кислоты в плазме крови (до уровня < 10 % от максимального значения через 4 часа и до < 1 % от максимального значения через 24 ч), затем в течение длительного периода в плазме крови сохраняется низкая концентрация препарата (не превышающая 0,1 % от максимальной).

Биотрансформация

Золедроновая кислота не метаболизируется и выводится почками в неизменном виде.

Элиминация

Золедроновая кислота выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение из системного кровотока с периодами полувыведения 0,24 ч (α -фаза) и 1,87 ч (β -фаза) и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч (γ -фаза). Быстрое снижение концентрации препарата (α и β фазы) в плазме крови возможно связано с быстрым распределением золедроновой кислоты в костной ткани и выведением ее почками. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 часов в моче обнаруживается 39 ± 16 % введенной дозы. Остальное количество связывается исключительно с костной тканью, после чего наблюдается очень медленное высвобождение золедроновой кислоты обратно из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы, пола, возраста, расы и массы тела пациента. Установлено, что вариабельность плазменного клиренса золедроновой кислоты у одного и того же пациента и у разных пациентов составляет соответственно 36 % и 34 %. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 минут ведет к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30 % в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Связывание золедроновой кислоты с белками плазмы крови невысокое (23-40 %) и не зависит от ее концентрации.

Особые группы пациентов

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.

Небольшое увеличение AUC_{0-24} (на 30-40%) при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести по сравнению с нормой и отсутствие кумуляции препарата при многократном введении независимо от функции почек, позволяют считать, что нет необходимости в коррекции дозы золедроновой кислоты при нарушении функции почек легкой (КК = 50-80 мл/мин) и средней (КК = 30-50 мл/мин) степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин) противопоказано из-за повышения риска возникновения почечной недостаточности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия цитрата дигидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами, с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера лактат. Раствор золедроновой кислоты необходимо вводить с использованием отдельной системы для внутривенных инфузий.

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

3 года.

Приготовленный раствор

После разбавления

Приготовленный раствор следует вводить непосредственно после приготовления.

Готовый раствор хранить в холодильнике при температуре 2 - 8 °C не более чем 24 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6,25 мл препарата во флакон из прозрачного бесцветного стекла первого гидролитического класса вместимостью до 11,5 мл, флакон укупоривают пробкой резиновой из синтетического бутилового каучука. Флакон, укупоренный пробкой резиновой, обжимают колпачком алюминиевым, с пластиковой крышкой или без нее.

На флаконы наклеивают этикетку.

По 1 или 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку.

1 контурную ячейковую упаковку с 1 флаконом или 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с 5 флаконами вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Перед инфузией следует дополнительно растворить препарат Золедроновая кислота концентрат 5 мг/6,25 мл в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

Раствор следует готовить в асептических условиях. Полученный раствор препарата следует вводить внутривенной инфузией непосредственно после приготовления.

Для введения препарата всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при температуре 2 - 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 2 - 8 °С и окончанием введения препарата не должно превышать 24 ч.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Озон Медика»

445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ППТ, МГСТР. 3-я, здание 11, строение 1, ком. 37.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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