

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: золедроновая кислота.

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 0,8 мг золедроновой кислоты (в виде моногидрата).

Каждый флакон концентрата объемом 5 мл содержит 4 мг золедроновой кислоты (в виде моногидрата).

Каждый флакон концентрата объемом 6,25 мл содержит 5 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.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Препарат ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА в дозе 4 мг показан к применению у взрослых при:

- метастазах в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественной миеломе, 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.
- гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями (содержание альбумин-корректированного кальция в сыворотке крови $>12,0$ мг/дл [$3,0$ ммоль/л]).

Препарат ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА в дозе 5 мг показан к применению у взрослых при:

- постменопаузальном остеопорозе (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости);

- профилактике последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости;
- остеопорозе у мужчин;
- профилактике и лечении остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов;
- профилактике постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией);
- костной болезни Педжета.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Для препарата в дозе 4 мг:

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.

Для препарата в дозе 5 мг:

Постменопаузальный остеопороз у женщин и остеопороз у мужчин

Рекомендуемая доза препарата золедроновой кислоты 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 золедроновой кислоты 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 золедроновой кислоты в дозе 5 мг принять однократно витамин D в высокой дозе (от 50000 до 125000 МЕ перорально или внутримышечно). При однократном применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 золедроновой кислоты в дозе 5 мг следует проводить через 2 и более недель после операции.

Остеопороз, вызванный применением глюкокортикостероидов

Рекомендуемая доза препарата золедроновой кислоты 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 золедроновой кислоты 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 золедроновой кислоты внутривенно.

Костная болезнь Педжета характеризуется высокой активностью обмена костной ткани. Вследствие быстрого наступления эффекта в отношении костного обмена после применения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг в течение первых 10 дней после инфузии может развиваться преходящая гипокальциемия. На фоне применения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг.

Повторное лечение препаратом ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА у пациентов с костной болезнью Педжета

После однократного применения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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

Для препарата в дозе 4 мг

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
	ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА
>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)

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 $\pm 10\%$ от исходной, в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Для препарата в дозе 5 мг

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата у пациентов с КК <35 мл/мин противопоказано. У пациентов с КК ≥ 35 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, 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.

Следует скорректировать дегидратацию у пациентов (при ее наличии) перед введением золедроновой кислоты. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), а также для пациентов, получающих терапию диуретическими средствами.

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

4.3. Противопоказания

Для препарата в дозе 4 мг

- 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.

Для препарата в дозе 5 мг

- Гиперчувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК <35 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Для препарата в дозе 4 мг

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.

Для препарата в дозе 5 мг

Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты:

- у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести;
- у пациентов в состоянии тяжелой дегидратации;
- у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями и химиотерапией в анамнезе;
- у пациентов с полным или неполным сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в т. ч. в анамнезе);
- при одновременном применении с препаратами, способными оказывать значимое влияние на функцию почек (например, с антибиотиками-аминогликозидами или диуретическими средствами, вызывающими дегидратацию).

Особые указания

Для препарата в дозе 4 мг

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.

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 $\pm 10\%$ 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 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 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.

Для препарата в дозе 5 мг

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 НЯ, 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.

Нарушения функции почек

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

- Препарат противопоказан пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести (КК <35 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 (см. раздел 4.5.).
- 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.

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.

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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия на дозу (4 мг, 5 мг), то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму и не влияет на изофермент цитохрома P450 человека *in vitro*. Специальных исследований по изучению взаимодействия золедроновой кислоты с другими лекарственными средствами не проводилось. Золедроновая кислота характеризуется относительно низкой степенью связывания с белками крови (приблизительно 43-55 %), поэтому лекарственное взаимодействие,

обусловленное вытеснением лекарственных веществ с высокой степенью связывания с белками маловероятно.

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).

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

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

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

При комбинированном применении золедроновой кислоты 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 золедроновой кислоты (4 мг) у пациентов с множественной миеломой существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты и КК.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 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

Для препарата в дозе 4 мг

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих золедроновую кислоту по зарегистрированным показаниям, являлись: анафилактическая реакция, нежелательные явления со стороны глаз, остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости, фибрилляция предсердий, нарушение функции почек, реакция острой фазы, гипокальциемия и интерстициальное заболевание легких. Информация о частоте НР при применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг основывается, главным образом, на данных, полученных при проведении длительной терапии. НР, связанные с применением золедроновой кислоты, обычно слабо выражены и транзиторны, подобны тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов. Эти НР могут наблюдаться приблизительно у трети пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. Симптомы реакции острой фазы обычно развивались через 3 дня после применения золедроновой кислоты: общее недомогание, боль в костях, лихорадка, озноб, гриппоподобный синдром и артрит с последующим опуханием суставов; обычно симптомы

разрешались в течение нескольких дней. Также часто отмечались такие НР, как артралгия и миалгия. Очень часто уменьшение почечной экскреции кальция сопровождалось резким снижением содержания фосфора, что протекало бессимптомно и не требовало лечения. Часто снижение содержания кальция в сыворотке крови вплоть до развития гипокальциемии может сопровождаться отсутствием клинических проявлений.

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

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

Анорексия часто наблюдалась у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг. Случаи сыпи или зуда отмечались нечасто. Как и при применении других бисфосфонатов, сообщалось о частых случаях конъюнктивита.

На основании суммарного анализа контролируемых исследований сообщалось о частом развитии анемии тяжелой степени (концентрация гемоглобина $<8,0$ г/дл) у пациентов, получающих золедроновую кислоту в дозе 4 мг.

Для препарата в дозе 5 мг

При внутривенном введении 5 мг препарата 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 препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг у данных пациентов наиболее часто наблюдались следующие НР длительностью обычно не более 3-х дней («постдозовые» симптомы): лихорадка (18,1 %), миалгия (9,4 %), гриппоподобный синдром (7,8 %), артралгия (6,8 %), головная боль (6,5 %). Большинство вышеназванных НР, отмечавшихся в течение 3-х дней после введения препарата, были слабо или умеренно выраженными. При повторном введении препарата частота данных НР значительно уменьшалась.

Выраженность постинфузионных нежелательных явлений, развивающихся в течение 3 дней после инфузии, может быть уменьшена применением парацетамола или ибупрофена сразу после инфузии препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг (см. раздел 4.4.).

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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но

<1/10); нечасто ($\geq 1/1000$, но <1/100); редко ($\geq 1/10000$, но <1/1000); очень редко (< 1/10000);

частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Для препарата в дозе 4 мг

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – анемия;

нечасто - тромбоцитопения, лейкопения;

редко - панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто - реакции гиперчувствительности;

редко - ангионевротический отек.

Психические нарушения:

часто - нарушение сна;

нечасто - чувство тревоги;

редко - спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто - головная боль, парестезии;

нечасто - головокружение, дисгевзия, гипестезия, гиперестезия, тремор;

очень редко - судороги, гипестезия и тетания (развивающиеся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны органа зрения:

часто - конъюнктивит;

нечасто – «размытость» зрения;

редко - увеит.

Нарушения со стороны сердца:

редко - брадикардия, аритмия (развивающаяся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны сосудов:

часто - повышение артериального давления;

нечасто – снижение артериального давления.

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

нечасто - одышка, кашель;

редко – интерстициальная болезнь легких.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто - тошнота, рвота, снижение аппетита, запор;

нечасто - диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – повышенное потоотделение;

нечасто - зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли, тугоподвижность суставов; нечасто - 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 – гипомagnesемия, гипокалиемия;

редко - гиперкалиемия, гипернатриемия.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция/шок.

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость.

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

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий.

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: внезапное выраженное ограничение подвижности суставов и/или тяжелая и в некоторых случаях ограничивающая трудоспособность боль в костях, суставах и/или мышцах, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости.

Для препарата в дозе 5 мг

Ниже представлены НР, связанные (по мнению лечащих врачей) с применением препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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.

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 – кашель, одышка*.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, рвота, диарея; нечасто – диспепсия*, боль в верхних отделах живота, боль в животе*, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, эзофагит*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, гипергидроз*, кожный зуд, эритема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – миалгия*, артралгия*, боль в костях, 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 НР: *очень часто* – миалгия, артралгия, повышенная утомляемость, боль; *часто* – заторможенность, одышка, диспепсия, эзофагит, боль в животе, гипергидроз, 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 НР, частота развития которых в группе применения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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

При применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг для профилактики постменопаузального остеопороза (ПМО) общий профиль безопасности препарата был сравним с таковым при лечении ПМО, за исключением НР, 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 НР были легкой или средней степени выраженности и проходили в течение 3-х дней после появления. При повторном введении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг частота встречаемости данных НР значительно уменьшалась.

Ниже представлены НР, связанные с применением препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг для профилактики ПМО (по мнению лечащих врачей): 1) НР, отмечавшиеся более чем

один раз при введении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг для профилактики ПМО и не зарегистрированные при применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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) НР, частота которых была выше у женщин, получавших препарат для профилактики ПМО (по сравнению с другими категориями пациентов).

Частота развития данных НР 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 золедроновой кислоты в дозе 5 мг, некардиогенная боль в области грудной клетки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Для препарата в дозе 4 мг

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 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.

Для препарата в дозе 5 мг

Нарушения 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 золедроновой кислоты 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 препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг у пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, вследствие повышенного риска развития почечной недостаточности.

При терапии препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 препарат золедроновой кислоты в дозе 5 мг, 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 дозе 5 мг в течение 2-х лет у мужчин с остеопорозом частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе приема золедроновой кислоты.

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, на фоне терапии препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе приема ризедроновой кислоты.

При применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг у пациентов с переломами бедренной кости частота изменения клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе плацебо.

При применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг у пациентов для профилактики постменопаузального остеопороза частота изменений клиренса креатинина и развития нарушений функции почек была сходной с таковой в группе плацебо.

Гипокальциемия

У пациенток с постменопаузальным остеопорозом на фоне применения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 реакции в месте введения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг оставляла 2,6 % (по сравнению с 1,4 % в группе приема аледоновой кислоты).

У пациентов с остеопорозом, вызванным применением глюкокортикостероидов, не отмечалось реакций в месте введения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг.

При применении препарата для профилактики постменопаузального остеопороза частота развития реакций в месте введения препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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, прием глюкокортикостероидов) 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 пациентки, получавшей препарат золедроновой кислоты в дозе 5 мг, и у пациентки, получавшей плацебо. В обоих случаях отмечалось разрешение процесса.

При применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг у пациентов с переломами бедренной кости, при мужском остеопорозе и остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикостероидов, а также при применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг для профилактики постменопаузального остеопороза не отмечалось случаев развития остеонекроза челюсти.

Фибрилляции предсердий

При применении препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг у пациенток с постменопаузальным остеопорозом общая частота развития фибрилляции предсердий на фоне терапии препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг составляла 2,5 % (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9 % (75 из 3852) у пациентов, не получавших лечение препаратом (группа плацебо). У 1,3 % больных (51 пациентка из 3862), получавших препарат золедроновой кислоты в дозе 5 мг, 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 препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг 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 побочные реакции (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НР не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна). НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НР 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.

Нарушение со стороны органа зрения: склерит, воспаление перiorбитальных 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.

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.

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 гиперкальцемию. 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 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 отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается $39 \pm 16\%$ 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 $5,04 \pm 2,5$ 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 $75 \pm 33\%$ 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.

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

Натрия цитрата дигидрат

Маннитол

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.

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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 5 мл (4 мг действующего вещества) или 6,25 мл (5 мг действующего вещества) во флаконы из бесцветного стекла тип I, укупоренные резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми с крышками пластиковыми.

1 или 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

10, 30, 50 или 80 флаконов вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку картонную (для стационаров).

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 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

ООО «Фармэра»

390020, Рязанская обл., г.о. город Рязань, г. Рязань, мкр. п. Элеватор, стр. 4/1.

Тел.: +7 (4912) 34-99-97, факс: +7 (4912) 34-99-98.

E-mail: safety@pharmera.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармэра»

390020, Рязанская обл., г.о. город Рязань, г. Рязань, мкр. п. Элеватор, стр. 4/1.

Тел.: +7 (4912) 34-99-97, факс: +7 (4912) 34-99-98.

E-mail: safety@pharmera.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» <http://eec.eaeunion.org>