

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: золедроновая кислота.

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

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная жидкость.

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

Препарат Золедроновая кислота показан к применению у взрослых для лечения:

- Метастазов в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественной миеломы, в том числе для снижения риска гиперкальциемии, обусловленной опухолью, патологических переломов, компрессии спинного мозга 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]).

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 препарата Золедроновая кислота.

Режим дозирования

Метастазы в кости солидных злокачественных опухолей и множественная миелома у взрослых и пациентов пожилого возраста

Рекомендуемая доза составляет 4 мг каждые 3-4 недели. Следует дополнительно применять кальций внутрь в дозе 500 мг в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки.

При решении вопроса о лечении препаратом Золедроновая кислота 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.

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями

Лечение препаратом Золедроновая кислота у пациентов с гиперкальциемией, обусловленной злокачественными опухолями, имеющих также тяжелую почечную недостаточность, следует рассматривать только после оценки рисков и пользы лечения. Из клинических исследований пациенты с уровнем креатинина в сыворотке >400 мкмоль/л или $>4,5$ мг/дл исключались. Пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови менее 400 мкмоль/л или $<4,5$ мг/дл не требуется коррекции режима дозирования (см. раздел 4.4).

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 препарата Золедроновая кислота зависит от исходного КК, 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 (также см. раздел 4.4).

Исходное значение КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты
> 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 препарата Золедроновая кислота следует отложить. В клинических исследованиях ухудшение функции почек определяли следующим образом:

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

Терапию препаратом Золедроновая кислота 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 (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Золедроновая кислота у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.1, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Золедроновая кислота следует вводить внутривенно капельно, в течение не менее 15 минут, не смешивая с другими препаратами. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие указания

Перед введением золедроновой кислоты следует убедиться в адекватной гидратации пациента.

Следует избегать гипергидратации из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После начала лечения золедроновой кислотой необходим тщательный контроль стандартных метаболических параметров, связанных с гиперкальциемией, таких как содержание кальция, фосфора и магния 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.

Пациенты, получающие терапию золедроновой кислотой, не должны одновременно получать другие препараты с тем же действующим веществом или любые другие бисфосфонаты, поскольку комбинированные эффекты этих препаратов неизвестны.

Нарушение функции почек

Пациенты с гиперкальциемией, обусловленной опухолью и признаками нарушения функции почек при лечении золедроновой кислотой должны быть надлежащим образом обследованы с целью оценки отношения потенциальной пользы к возможному риску.

При решении вопроса о лечении золедроновой кислотой у пациентов с метастазами в кости с целью снижения риска развития костных осложнений следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2-3 месяца после начала лечения препаратом.

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения золедроновой кислоты. 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. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения препарата в дозе 4 мг в течение не менее 15 минут, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи нарушения функции почек, прогрессирования нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и возникновения необходимости проведения 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 для предотвращения костных осложнений, 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 в кости рекомендуется применение более низкой стартовой дозы препарата. При выявлении признаков нарушения функции почек на фоне терапии препаратом следует приостановить лечение. Терапию возобновляют только после того, как концентрация креатинина достигает значений в пределах $\pm 10\%$ от исходной величины. Применение золедроновой кислоты возобновляют в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Ввиду потенциального влияния золедроновой кислоты на функцию почек, отсутствия данных о клинической безопасности применения у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (в клинических исследованиях уровень креатинина в сыворотке крови составлял ≥ 400 мкмоль/л или $\geq 4,5$ мг/дл у пациентов с гиперкальциемией, обусловленной опухолью и ≥ 265 мкмоль/л или $\geq 3,0$ мг/дл у пациентов с опухолью и метастазами в кости соответственно) в начале исследования и наличием только ограниченных фармакокинетических данных у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести в начале исследования (клиренс креатинина < 30 мл/мин), применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Рекомендации отсутствуют ввиду наличия только ограниченных клинических данных о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Остеонекроз

Остеонекроз челюсти

В клинических и пострегистрационных исследованиях описаны редкие случаи развития остеонекроза челюсти у пациентов, получавших лечение золедроновой кислотой.

У пациентов с незаживающими открытыми поражениями мягких тканей полости рта следует отложить начало лечения или новый курс лечения, за исключением случаев неотложной медицинской помощи. Перед началом лечения бисфосфонатами пациентам с сопутствующими факторами риска следует провести стоматологическое обследование и выполнить необходимые профилактические процедуры, а также провести индивидуальную оценку соотношения польза/риск.

При оценке индивидуального риска развития остеонекроза челюсти следует учитывать следующие факторы риска:

- активность бисфосфоната (более высокий риск для сильнодействующих веществ), способ введения (более высокий риск при парентеральном введении) и кумулятивная доза бисфосфоната;
- онкологические заболевания, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекция), курение;
- одновременная терапия: химиотерапия, антиангиогенные препараты (см. раздел 4.5), лучевая терапия шеи и головы, кортикостероиды;
- стоматологические заболевания в анамнезе, плохая гигиена полости рта, заболевания пародонта, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов) и плохо подогнанные зубные протезы.

Во время лечения золедроновой кислотой всем пациентам необходимо рекомендовать соблюдать надлежащую гигиену полости рта, проходить плановые осмотры у стоматолога и немедленно сообщать о любых симптомах со стороны полости рта, таких как подвижность зубов, боль или отек, незаживающие язвы или выделения. Во время лечения следует по возможности: избегать стоматологических инвазивных вмешательств, в особенности незадолго до введения золедроновой кислоты, выполнение данных вмешательств может осуществляться только после тщательного анализа. 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 пациентов, у которых развивается остеонекроз челюсти, должен быть разработан совместно лечащим врачом и стоматологом или челюстно-лицевым хирургом, имеющим опыт работы с остеонекрозом челюсти. Следует рассмотреть вопрос о временном прекращении лечения золедроновой кислотой до тех пор, пока состояние не улучшится и, по возможности, не будут снижены сопутствующие факторы риска.

Остеонекроз наружного слухового канала

Описаны случаи остеонекроза наружного слухового канала при лечении бисфосфонатами, в основном в связи с длительной терапией. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового прохода включают применение стероидов и химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Следует учитывать возможность развития остеонекроза наружного слухового прохода у пациентов, получающих бисфосфонаты, у которых имеются симптомы со стороны органа слуха, включая хронические ушные инфекции.

Также описаны отдельные случаи остеонекроза иной локализации, в т.ч. тазовой кости и бедренной кости, в основном у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих терапию золедроновой кислотой.

Мышечная боль

При пострегистрационном применении сообщалось о нечастых случаях развития сильной и в некоторых случаях ограничивающей трудоспособность боли в костях, суставах и/или мышцах на фоне лечения золедроновой кислотой. Указанные симптомы развивались в течение периода от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. После прекращения лечения у большинства пациентов отмечено разрешение симптомов. У нескольких пациентов симптомы повторялись при возобновлении терапии золедроновой кислотой или применении другого бисфосфоната.

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. Решение о прекращении терапии бисфосфонатами 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.

Гипокальциемия

Сообщалось о развитии гипокальциемии у пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. В случае развития тяжелой гипокальциемии отмечалось развитие нежелательных

реакций со стороны нервной системы (судороги, гипестезия и тетания), сердечной аритмии.

Сообщалось о случаях тяжелой гипокальциемии, требующих госпитализации. В некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу жизни (см. раздел 4.8).

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 (см. раздел 4.5). 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.

Вспомогательные вещества

Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клинических исследованиях золедроновая кислота применялась одновременно с обычно используемыми противоопухолевыми препаратами, диуретиками, антибиотиками и анальгетиками, при этом клинически очевидных взаимодействий не наблюдалось. Золедроновая кислота не проявляет заметного связывания с белками плазмы и не ингибирует ферменты системы цитохрома P₄₅₀ человека *in vitro* (см. раздел 5.2), но официальных клинических исследований взаимодействия не проводилось.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов с аминогликозидами, кальцитонином и «петлевыми» диуретиками, поскольку одновременное действие этих препаратов проявляется более длительным увеличением продолжительности снижения содержания кальция в плазме крови, чем это необходимо (см. раздел 4.4).

Осторожность необходима при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием. Также возможно развитие гипомагниемии во время лечения.

У пациентов с множественной миеломой при комбинированном применении золедроновой кислоты и талидомида может повышаться риск развития почечной недостаточности.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Нет данных о применении препарата во время беременности у человека. В исследованиях на животных отмечены явления репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Золедроновая кислота не следует применять во время беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко. Применение препарата Золедроновая кислота в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Действие золедроновой кислоты оценивали на крысах в отношении потенциального неблагоприятного воздействия на фертильность родительского поколения и поколения F1. Это привело к преувеличенным фармакологическим эффектам, которые, как считается, были связаны с ингибированием метаболизма костного кальция данным веществом, что привело к послеродовой гипокальциемии, нежелательной реакции вследствие терапии бисфосфонатами, дистонии и досрочному прекращению исследования. Таким образом, данные результаты не позволили определить окончательное влияние золедроновой кислоты на фертильность человека.

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

Нежелательные реакции, такие как головокружение и сонливость, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами, поэтому при лечении препаратом Золедроновая кислота следует соблюдать осторожность во время вождения транспортного средства и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Следующие симптомы реакции острой фазы обычно развивались в течение 3 дней после применения золедроновой кислоты: боль в костях, лихорадка, усталость, артралгия, миалгия, озноб и артрит с последующим опуханием суставов; обычно симптомы разрешались в течение нескольких дней (см. описание отдельных нежелательных реакций).

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих золедроновую кислоту по зарегистрированным показаниям, являлись: нарушение функции почек, остеонекроз челюсти, реакция острой фазы, гипокальциемия, фибрилляция предсердий, анафилактическая реакция, интерстициальное заболевание легких. Частота для каждой из этих НР представлена в резюме нежелательных реакций.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, были выявлены из данных клинических исследований и пострегистрационных отчетов после преимущественно длительного лечения золедроновой кислотой в дозировке 4 мг.

НР сгруппированы по частоте встречаемости, начиная с наиболее частых, используя следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)

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

Нечасто: чувство тревоги, нарушение сна;

Редко: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль;

Нечасто: головокружение, парестезии, нарушение вкуса, гипестезия, гиперестезия, тремор, сонливость;

Очень редко: судороги, гипестезия и тетания (развивающиеся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: конъюнктивит;

Нечасто: помутнение поля зрения, склерит и воспаление глазницы;

Редко: увеит;

Очень редко: эписклерит.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: фибрилляция предсердий, понижение артериального давления, приводящее к обмороку или нарушению кровообращения;

Редко: брадикардия; аритмия (развивающаяся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: снижение артериального давления, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка, кашель, бронхоспазм;

Редко: интерстициальная болезнь легких.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, рвота, снижение аппетита;

Нечасто: диарея, запор, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную), повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли;

Нечасто: мышечные судороги, остеонекроз челюсти;

Очень редко: остеонекроз наружного слухового канала (нежелательная реакция вследствие терапии бисфосфонатами) и остеонекроз иной локализации (в т.ч. тазовой кости, бедренной кости).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение функции почек;

Нечасто: острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия;

Редко: приобретенный синдром Фанкони;

Частота неизвестна: тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: повышение температуры тела, гриппоподобный синдром (включающий усталость, озноб, чувство недомогания, «приливы»);

Нечасто: астения, периферический отек, реакция в месте введения (боль, раздражение, отечность, уплотнение, покраснение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела, анафилактическая реакция/шок, крапивница.

Редко: артрит и опухание суставов как симптом реакции острой фазы.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: гипофосфатемия;

Часто: повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, гипокальциемия;

Нечасто: гипомагниемия, гипокалиемия;

Редко: гиперкалиемия, гипернатриемия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение препарата Золедроновая кислота ассоциировалось с развитием нарушения функции почек. В объединенном анализе данных по безопасности исследований применения золедроновой кислоты с целью профилактики костных осложнений, у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костей, частота возникновения нарушения функции почек, предположительно связанного с применением препарата, распределена следующим образом: множественная миелома (3,2 %), рак простаты (3,1 %), рак молочной железы (4,3 %), рак легких и другие солидные опухоли (3,2 %). К факторам, которые могут увеличивать риск ухудшения функции почек, относятся: дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, множественные курсы лечения препаратом Золедроновая кислота или другими бисфосфонатами, одновременное применение нефротоксичных препаратов или введение препарата в течение меньшего, чем рекомендуемый, периода времени. Отмечено ухудшение функции почек, прогрессирование нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы золедроновой кислоты в дозировке 4 мг (см. раздел 4.4).

Остеонекроз челюсти

При лечении лекарственными препаратами, подавляющими костную резорбцию, в том числе препаратом Золедроновая кислота, в основном у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечались случаи развития остеонекроза челюсти (см. раздел 4.4). Многие из этих пациентов также получали химиотерапию и кортикостероиды, а также у них наблюдались признаки местного инфекционного процесса, в т.ч. остеомиелит. В большинстве своем такие случаи отмечены у пациентов с онкологическими заболеваниями после экстракции зуба или после стоматологических оперативных вмешательств.

Фибрилляция предсердий

В одном 3-х летнем рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании оценки эффективности и безопасности применения золедроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (в дозе 5 мг один раз в год) по сравнению с плацебо 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 составляла 1,3 % (51 из 3862) и 0,6 % (22 из 3852) для золедроновой кислоты 5 мг 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. Механизм повышения частоты развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в данном исследовании не установлен.

Реакция острой фазы

Данная нежелательная реакция представляет собой комплекс симптомов: повышение температуры тела, миалгия, головная боль, боль в конечностях, тошнота, рвота, диарея, артралгия и артрит с последующим опуханием суставов. Обычно начинается в интервале ≤ 3 дня после инфузии препарата Золедроновая кислота. Реакция также упоминается с использованием терминов «гриппоподобные» или «постдозовые» симптомы.

Атипичный перелом бедренной кости

Во время пострегистрационного наблюдения сообщалось о следующих реакциях (редко): атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (нежелательная реакция вследствие терапии бисфосфонатами).

Нежелательные реакции, развивающиеся вследствие гипокальциемии

Гипокальциемия является важным выявленным риском при применении золедроновой кислоты по зарегистрированным показаниям. На основании обзора как клинических исследований, так и пострегистрационных сообщений имеется достаточно доказательств, подтверждающих связь между лечением золедроновой кислотой, зарегистрированными случаями гипокальциемии и вторичным развитием сердечной аритмии. Кроме того, есть доказательства связи между гипокальциемией и вторичными случаями неврологических нарушений, о которых сообщалось в этих сообщениях, в том числе: судороги, гипестезия и тетания (см. раздел 4.4).

Сообщения 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 Российской Федерации

Адрес: 109012, 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/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика:

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: + 996-312-21-92-86

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт: dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт острой передозировки золедроновой кислотой ограничен.

Лечение

Сообщалось об ошибочном применении доз до 48 мг золедроновой кислоты. Пациенты, получившие дозы, превышающие рекомендуемые (см. раздел 4.2), должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку отмечались нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) и нарушения электролитного баланса в плазме крови (включая кальций, фосфаты и магний). В случае возникновения гипокальциемии, показано проведение инфузии кальция глюконата по клиническим показаниям.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения заболеваний костей; препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей; бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA08

Механизм действия

Золедроновая кислота относится к классу бисфосфонатов, избирательно действующих на костную ткань. Подавляет резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты.

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. В долгосрочных исследованиях на животных золедроновая кислота ингибирует резорбцию костной ткани, не оказывая нежелательного воздействия на формирование, минерализацию или механические свойства кости.

Фармакодинамика

Помимо мощного ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при метастазах в кости. В доклинических исследованиях были продемонстрированы следующие свойства:

In vivo: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяя микросреду костного мозга, делая его менее благоприятным для роста опухолевых клеток, проявляет антиангиогенную активность и снижает болевые ощущения.

In vitro: ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность, синергичный цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами, антиадгезивную и антиинвазивную активность.

Клиническая эффективность и безопасность

Результаты клинических исследований профилактики костных осложнений у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костей

В первом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании применение золедроновой кислоты в дозе 4 мг сравнивалось с плацебо для профилактики костных осложнений у пациентов с раком предстательной железы. Золедроновая кислота в дозе 4 мг значительно понизила соотношение пациентов, имеющих, по крайней мере, одно костное осложнение, отсрочила медианное время до первого костного осложнения до > 5 месяцев, и понизила ежегодное количество случаев осложнений на пациента – показатель костных заболеваний. Анализ множественных событий показал снижение риска развития костных осложнений на 36 % в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг по сравнению с группой плацебо. Пациенты, получавшие золедроновую кислоту в дозе 4 мг реже сообщали об усилении боли», чем пациенты в группе плацебо, и разница достигала своего пика через 3, 9, 21 и 24 месяца. У меньшего числа пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг, возникали патологические переломы. Лечебный эффект был менее выражен у пациентов с бластическими очагами. Результаты эффективности приведены в Таблице 1.

Во втором исследовании, включающем солидные опухоли, за исключением рака молочной или предстательной железы, золедроновая кислота в дозе 4 мг значительно понизила долю пациентов с костными осложнениями, отсрочила медианное время до первого костного осложнения до > 2 месяцев, и понизила показатель костных заболеваний. Анализ множественных событий показал снижение риска развития костных осложнений в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг, по сравнению с группой плацебо на 30,7 %. Результаты эффективности приведены в Таблице 2.

Таблица 1. Результаты эффективности (пациенты с раком предстательной железы, получающие гормональную терапию)

	Любое костное осложнение (+ГОО)		Переломы*		Лучевая терапия кости	
	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Соотношение пациентов с костными осложнениями (%)	38	49	17	25	26	33

р-величина	0,028		0,028		0,119	
Медианное время до костного осложнения (дней)	488	321	НД	НД	НД	640
р-величина	0,009		0,020		0,055	
Показатель костных заболеваний	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
р-величина	0,005		0,023		0,060	
Понижение риска множественных событий** (%)	36	-	НП	НП	НП	НП
р-величина	0,002		НП		НП	

* Включает вертебральные и невертебральные переломы

** Учитывая все костные осложнения, общее число, а также время до каждого осложнения во время исследования

НП – не применимо

НД – не достигнуто

Таблица 2: Результаты эффективности (солидные опухоли, за исключением опухолей молочной железы и предстательной железы)

	Любое костное осложнение (+ГОО)		Переломы*		Лучевая терапия кости	
	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо	Золедроновая кислота 4 мг	Плацебо
N	257	250	257	250	257	250
Соотношение пациентов с костными осложнениями (%)	39	48	16	22	29	34
р-величина	0,039		0,064		0,173	
Медианное время до костного осложнения (дней)	236	155	НД	НД	424	307
р-величина	0,009		0,020		0,079	
Показатель костных заболеваний	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
р-величина	0,012		0,066		0,099	
Понижение риска множественных событий** (%)	30,7	-	НП	НП	НП	НП
р-величина	0,003		НП		НП	

* Включает вертебральные и невертебральные переломы

** Учитывая все костные осложнения, общее число, а также время до каждого осложнения во время исследования

НП – не применимо

НД – не достигнуто

В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы сравнивалось применение золедроновой кислоты в дозе 4 мг и памидроновой кислоты в дозе 90 мг каждые 3-4 недели у пациентов с множественной миеломой или раком молочной железы с хотя бы одним поражением кости. Результаты показали, что золедроновая кислота в дозе 4 мг имеет сопоставимую эффективность с памидроновой кислотой в дозе 90 мг в предотвращении

костных осложнений. Анализ множественных событий выявил значительное снижение риска на 16 % у пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой в дозе 4 мг, в сравнении с пациентами, получающими памидроновую кислоту. Результаты эффективности приведены в Таблице 3.

Таблица 3: Результаты эффективности (пациенты с раком молочной железы и с множественной миеломой)

	Любое костное осложнение (+ГОО)		Переломы*		Лучевая терапия кости	
	Золедроновая кислота 4 мг	Памидроновая кислота 90 мг	Золедроновая кислота 4 мг	Памидроновая кислота 90 мг	Золедроновая кислота 4 мг	Памидроновая кислота 90 мг
N	561	555	561	555	561	555
Соотношение пациентов с костными осложнениями (%)	48	52	37	39	19	34
p-величина	0,198		0,653		0,037	
Медианное время до костного осложнения (дней)	376	356	НД	714	НД	НД
p-величина	0,151		0,672		0,026	
Показатель костных заболеваний	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-величина	0,084		0,614		0,015	
Понижение риска множественных событий** (%)	16	-	НП	НП	НП	НП
p-величина	0,030		НП		НП	

* Включает вертебральные и невертебральные переломы

** Касается всех скелетных осложнений, общее число, а также время до каждого осложнения во время исследования

НП – не применимо

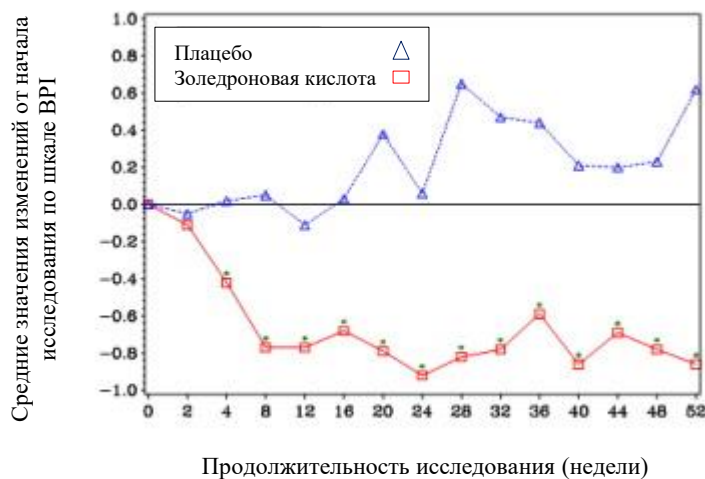
НД – не достигнуто

Применение золедроновой кислоты в дозе 4 мг также изучалось в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 228 пациентов с подтвержденными метастазами костей вследствие рака молочной железы, для оценки влияния золедроновой кислоты в дозе 4 мг на отношение рисков костных осложнений, рассчитанных как общее число костных осложнений (исключая гиперкальциемию и с поправкой на предыдущий перелом), деленное на период общего риска. Пациенты получали каждые 4 недели в течение одного года золедроновую кислоту в дозе 4 мг или плацебо. Пациенты были равномерно распределены на группу, получающую золедроновую кислоту и группу плацебо.

Частота костных осложнений (осложнения/человек в год) составила 0,628 для золедроновой кислоты и 1,096 для плацебо. Доля пациентов с хотя бы одним костным осложнением (исключая гиперкальцемию) составила 29,8 % в группе, получающей лечение золедроновой кислотой, по сравнению с 49,6 % ($p = 0,003$) в группе плацебо. Медианное время до начала первого костного осложнения не было достигнуто в группе золедроновой кислоты в конце исследования и было значительно более продолжительным по сравнению с группой плацебо ($p = 0,007$). Золедроновая кислота в дозе 4 мг при анализе множественных событий снизила риск костных осложнений на 41 % (соотношение рисков = 0,59, $p = 0,019$), по сравнению с плацебо.

В группе, получавшей золедроновую кислоту, статистически значимое улучшение по болевой шкале (при использовании краткого опросника оценки боли, BRI) наблюдалось через 4 недели и в каждый последующий момент времени в ходе исследования, по сравнению с плацебо (график 1). Оценка по шкале боли для золедроновой кислоты была значительно ниже, чем на момент начала исследования, и уменьшение боли сопровождалось тенденцией к снижению употребления анальгетиков.

График 1. Средние значения изменений от начала исследования по шкале BRI. Отмечены статистически значимые отличия ($*p < 0,05$) при сравнении терапии золедроновой кислотой в дозе 4 мг и плацебо



Результаты клинических исследований при лечении гиперкальцемии, обусловленной опухолью

Клинические исследования лечения гиперкальцемии, обусловленной опухолью (ГОО), продемонстрировали, что действие золедроновой кислоты характеризуется снижением уровня кальция в сыворотке крови и уменьшением выведения кальция с мочой. В исследовании I фазы при подборе дозы для пациентов с от легкой до умеренной

гиперкальциемией, обусловленной опухолью. эффективные дозы находились в диапазоне примерно 1,2-2,5 мг.

Для оценки эффективности золедроновой кислоты в дозе 4 мг по сравнению с памидроновой кислотой в дозе 90 мг, результаты двух опорных многоцентровых исследований у пациентов с гиперкальциемией, обусловленной опухолью были объединены в заранее запланированном анализе. Нормализация скорректированного уровня кальция в сыворотке крови происходила быстрее на 4-й день для золедроновой кислоты в дозе 8 мг и на 7-й день для золедроновой кислоты в дозе 4 мг и 8 мг. Наблюдались следующие показатели ответов:

Таблица 4: Соотношение «ответивших» на терапию пациентов по дням в комбинированных исследованиях у пациентов с гиперкальциемией, обусловленной опухолью

	День 4	День 7	День 10
Золедроновая кислота 4 мг (N = 86)	45,3 % (p = 0,104)	82,6 % (p = 0,005)*	88,4 % (p = 0,002)*
Золедроновая кислота 8 мг	55,6 % (p = 0,021)*	83,3 % (p = 0,010)*	86,7 % (p = 0,015)*
Памидроновая кислота 90 мг (N = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
*p-величина по сравнению с памидроновой кислотой			

Медианное время до достижения нормокальциемии составило 4 дня. Медианное время до рецидива (повторного повышения альбумин-корректированного кальция в сыворотке крови $\geq 2,9$ ммоль/л) составило 30 – 40 дней для пациентов, получающих золедроновую кислоту, по сравнению с 17 днями для пациентов, получающих памидроновую кислоту в дозе 90 мг (p-величины: 0,001 для дозы 4 мг и 0,007 для дозы 8 мг золедроновой кислоты). Статистически значимых различий между двумя дозами золедроновой кислоты не выявлено.

В клинических исследованиях 69 пациентов, у которых произошел рецидив заболевания или тех, которые оказались невосприимчивы к стартовой терапии (золедроновая кислота в дозе 4 мг, 8 мг или памидроновая кислота в дозе 90 мг), были подвержены повторному лечению золедроновой кислотой в дозе 8 мг. Показатель ответа у этих пациентов составил около 52 %. Так как эти пациенты получали лечение только дозой 8 мг, нет доступных данных, сравнивающих его с терапией золедроновой кислотой в дозе 4 мг.

В клинических исследованиях у пациентов с гиперкальциемией, обусловленной опухолью, общий профиль безопасности между тремя группами лечения (золедроновая кислота в дозе 4 мг, 8 мг и памидроновая кислота в дозе 90 мг) был сходным по типам и степени тяжести.

Дети

Результаты клинических исследований у пациентов детского возраста от 1 года до 17 лет с тяжелым несовершенным остеогенезом

В одном международном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании эффекты золедроновой кислоты, вводимой внутривенно при лечении пациентов детского возраста (от 1 до 17 лет) с тяжелым несовершенным остеогенезом (типы I, III и IV) сравнивались с внутривенным введением памидроновой кислоты, у 74 и 76 пациентов в каждой группе, соответственно. Исследуемый период лечения составлял 12 месяцев, с предшествующим ему периодом скрининга от 4 до 9 недель, во время которого назначался витамин D и добавки, содержащие кальций, на протяжении не менее 2 недель. В клинической программе, пациенты в возрасте от 1 до < 3 лет получали 0,025 мг/кг золедроновой кислоты (до максимальной разовой дозы 0,35 мг) каждые 3 месяца, а пациенты в возрасте от 3 до 17 лет получали 0,05 мг/кг золедроновой кислоты (до максимальной разовой дозы 0,83 мг) каждые 3 месяца. Для того чтобы изучить длительность общей и почечной безопасности применения золедроновой кислоты, один или два раза в год, в течение 12-месячного периода дополнительного лечения детей, которые завершили один год терапии золедроновой кислотой или памидроновой кислотой в опорном исследовании, проводилось расширенное исследование.

Первичной конечной точкой исследования было процентное изменение от исходного уровня показателей минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничного отдела после 12 месяцев лечения. Предполагаемое влияние лечения на МПК было схожим, но дизайн исследования не был достаточно надежным, чтобы установить не меньшую эффективность для золедроновой кислоты. В частности, не было четких доказательств эффективности в отношении числа переломов или боли. Нежелательные явления, такие как перелом трубчатых костей в нижних конечностях составили около 24 % (бедренная кость) и 14 % (большеберцовая кость) у пациентов, получающих золедроновую кислоту, по сравнению с 12 % и 5 % пациентов с тяжелым несовершенным остеогенезом, принимающих памидроновую кислоту, вне зависимости от типа заболевания и причинно-следственной связи, но общая частота переломов была сопоставима у пациентов, получавших золедроновую кислоту и памидроновую кислоту: 43 % (32/74) в сравнении с 41 % (31/76). Интерпретация риска переломов затруднена тем фактом, что переломы – это частое явление среди пациентов с тяжелым несовершенным остеогенезом и является частью процесса заболевания.

Типы нежелательных реакций, наблюдаемых в этой популяции, аналогичны тем, что ранее наблюдались у взрослых пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями костей (см. раздел 4.8). Нежелательные реакции сгруппированы по

частоте встречаемости и представлены в таблице 5 с использованием следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 5. Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов детского возраста с тяжелым несовершенным остеогенезом¹

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто	Тахикардия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Назофарингит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Рвота, тошнота
Часто	Боль в животе
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто	Боль в конечностях, артралгия, скелетно-мышечная боль
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	Лихорадка, усталость
Часто	Реакция острой фазы, боль
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто	Гипокальциемия
Часто	Гипофосфатемия

¹ Нежелательные реакции с частотой $< 5\%$ были оценены с медицинской точки зрения, и было выявлено, что эти случаи соответствуют хорошо изученному профилю безопасности золедроновой кислоты (см. раздел 4.8).

У пациентов детского возраста с тяжелым несовершенным остеогенезом, золедроновая кислота, судя по всему, связана с более выраженными рисками развития реакции острой фазы, гипокальциемии и тахикардии неустановленной этиологии, в сравнении с памидроной кислотой, но эта разница уменьшается после последующих инфузий.

Европейское агентство лекарственных средств отказалось от обязательств по представлению результатов исследований применения золедроновой кислоты во всех подгруппах детской популяции при лечении гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и профилактики костных осложнений у пациентов с прогрессирующими злокачественными

новообразованиями костей (см. раздел 4.2 для информации о применении в детской практике).

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.

Абсорбция

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 очень низких концентраций, не превышающих $0,1\%$ от максимальной до повторной инфузии на 28 день.

Распределение

В исследовании *in vitro* 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 от 60% при 2 нг/мл до 77% при 2000 нг/мл золедроновой кислоты.

Биотрансформация

Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде. В течение первых 24 ч с мочой выводится $39 \pm 16\%$ 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.

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 золедроновой кислоты при повторных введениях каждые 28 дней.

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).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Межиндивидуальные колебания фармакокинетических параметров золедроновой кислоты были высокими, как и у других бисфосфонатов.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина (КК) и составляет 75 ± 33 % от КК, показатель составил в среднем 84 ± 29 % (диапазон 22-143 мл/мин) у 64 пациентов с онкологическими заболеваниями, включенных в исследование. Анализ популяции показал, что у пациентов с нарушением функции почек с клиренсом 20 мл/мин (тяжелой степени тяжести) или клиренсом креатинина 50 мл/мин (умеренной степени тяжести) рассчитанный клиренс золедроновой кислоты составляет 37 % или 72 % соответственно 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

Данные о фармакокинетики золедроновой кислоты у пациентов с гиперкальциемией или нарушением функции печени отсутствуют. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р450 человека и не подвергается биотрансформации. В исследованиях у животных менее 3 % введенной дозы обнаруживалось в фекалиях. Вышесказанное позволяет предположить, что состояние функции печени не оказывает какого-либо существенного влияния на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Пол, возраст и расовая принадлежность

Возраст, масса тела, пол и клиренс креатинина не влияют на системную экспозицию золедроновой кислоты.

Дети

Ограниченные данные по фармакокинетики у детей с тяжелым несовершенным остеогенезом позволяют предположить, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей в возрасте от 3 до 17 лет подобна фармакокинетики у взрослых при аналогичном уровне дозы в мг/кг.

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Наивысшая несмертельная однократная внутривенная доза составляла 10 мг/кг у мышей и

0,6 мг/кг у крыс.

Субхроническая и хроническая токсичность

Золедроновая кислота хорошо переносилась при подкожном введении крысам и при внутривенном введении собакам в дозах до 0,02 мг/кг в сутки в течение 4 недель. Применение в дозах 0,001 мг/кг/сут подкожно у крыс и 0,005 мг/кг внутривенно один раз в 2-3 дня у собак на протяжении 52 недель также хорошо переносилось.

Наиболее частое явление в исследованиях токсичности при многократном введении состояло в разрастании первичного губчатого вещества в метафизе трубчатых костей у растущих животных почти при всех дозах, что отражало фармакологическую антирезорбтивную активность препарата.

Профиль безопасности относительно почечных эффектов был узким в долгосрочных исследованиях многократного введения при парентеральном способе применения у животных, но кумулятивные уровни отсутствия нежелательных явлений (NOAELs) при введении однократной дозы (1,6 мг/кг) и многократном введении до одного месяца (0,06-0,6 мг/кг/сут) не показали влияния на почки при дозах, эквивалентных или превышающих максимально допустимую для человека терапевтическую дозу. Длительное повторное применение при дозах, граничащих с самыми высокими допустимыми для человека терапевтическими дозами золедроновой кислоты, имело токсикологическое воздействие на другие органы, в том числе на ЖКТ, печень, селезенку и легкие, а также на место введения инъекции.

Репродуктивная токсичность

Золедроновая кислота вызывала тератогенный эффект у крыс при дозах $\geq 0,2$ мг/кг подкожно. И хотя у кроликов тератогенности или фетотоксичности не наблюдалось, была выявлена токсичность для материнкой особи. Дистоция наблюдалась при наименьшей дозе (0,01 мг/кг массы тела) у крыс.

Мутагенез и канцерогенный потенциал

Золедроновая кислота не проявила мутагенной активности в исследованиях на мутагенез, исследования канцерогенности также не выявили каких-либо доказательств канцерогенного потенциала.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия цитрат

Натрия гидроксид (в виде 0,1 М раствора)

Лимонная кислота (в виде 0,1 М раствора)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингер лактат. Приготовленный раствор препарата вводят однократно с использованием отдельной инфузионной системы. Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на «Аспиро Фарма Лимитед», Индия

По 5 мл препарата в прозрачный стеклянный флакон вместимостью 10 мл, укупоренный резиновой пробкой, обжатый алюминиево-пластиковым колпачком типа «флип-офф». По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Перед введением: концентрат (5 мл или необходимое количество) разводят в 100 мл растворителя, не содержащего кальций (0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы).

Дополнительную информацию по применению препарата, включая рекомендации по приготовлению уменьшенных доз см. в разделе 4.2.

Раствор следует готовить в асептических условиях. Предназначено для однократного применения.

Полученный раствор следует вводить немедленно после приготовления.

Допускается применение только прозрачного бесцветного раствора без видимых механических частиц.

Медицинским работникам не рекомендуется утилизировать неиспользованный препарат через бытовую канализацию.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия / "Hetero Corporate", 7-2-A2, Industrial Estates, Sanath Nagar, Hyderabad - 500018, Telangana, India

+91-40-23704923/24/25

contact@hetero.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская республика

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Телефон/факс: +7 (495) 981-00-88

Электронная почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

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>.