ЛП-№(006301)-(РГ-RU) от 22.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Золедроновая кислота показан к применению у взрослых:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Золедроновая кислота должен вводить только квалифицированный медицинский персонал с опытом внутривенного введения бисфосфонатов. Перед началом введения препарата Золедроновая кислота пациентам следует скорректировать дегидратацию (при её наличии).

<u>Режим дозирования</u>

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

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

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями у взрослых и пациентов пожилого возраста

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями

Пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови менее 400 мкмоль/л (<4,5 мг/дл) не требуется коррекции режима дозирования.

Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях 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.

Применение препарата Золедроновая кислота у пациентов с нарушениями функции почек тяжёлой степени (КК <30 мл/мин) противопоказано.

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

Исходное значение КК (мл/мин)	**Рекомендуемая доза препарата Золедроновая кислота**
>60	4 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 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 (в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения) только после того, как концентрация креатинина в сыворотке крови достигает значений в пределах ±10% от исходной.

Способ применения

Перед инфузией следует дополнительно растворить препарат Золедроновая кислота в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% растворе декстрозы. Раствор следует готовить в асептических условиях (инструкцию по приготовлению раствора лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.).

Раствор препарата Золедроновая кислота не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами, в том числе с какими-либо растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Приготовленный раствор золедроновой кислоты необходимо вводить внутривенно капельно с использованием отдельной системы для внутривенных инфузий в течение не менее 15 мин, не смешивая с другими препаратами.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- нарушение функции почек тяжёлой степени (КК менее 30 мл/мин).
- беременность и период кормления грудью.
- детский и подростковый возраст (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

С осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней 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 синергидного эффекта, приводящего к тяжелой гипокальциемии. С осторожностью следует применять одновременно с другими препаратами, обладающими нефротоксичным потенциалом; с антиангиогенными препаратами в связи с увеличением риска развития остеонекроза челюсти. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести в связи с ограниченностью данных по применению препарата у пациентов данной категории.

Особые указания

Перед инфузией следует убедиться в адекватности гидратации у 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 препарата Золедроновая кислота 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 мониторинг функции почек у данной категории больных.

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

Нарушение функции почек

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относятся дегидратация,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 медленного введения золедроновой кислоты в 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 препарата Золедроновая кислота.

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

Следует проводить определение концентрации креатинина сыворотки крови перед каждым введением препарата. У пациентов с нарушением функции почек лёгкой и умеренной степени с метастазами солидных злокачественных опухолей в кости или множественной миеломой рекомендуется применение более низкой стартовой дозы препарата (см. раздел 4.2). При выявлении признаков нарушения функции почек на фоне терапии препаратом лечение следует возобновлять только после того, как концентрация креатинина достигает значений в пределах ±10% от исходной величины (см. раздел 4.2). Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой 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 химиотерапия, лучевая терапия, назначение антиангиогенных препаратов, глюкокортикостероидов; 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 развития остеонекроза челюсти. План лечения конкретного пациента должен основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

Пациентов, получающих терапию препаратом Золедроновая кислота, следует предупредить о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых болях в бедре или паховой области; каждый пациент, предъявляющий жалобы на такие симптомы, должен быть обследован до выявления возможного незавершенного (неполного) перелома бедренной кости.

Мышечная боль

В клинической практике сообщалось о нечастых случаях развития сильной, 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 разные периоды лечения (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 тяжёлой гипокальциемии отмечалось развитие нежелательных явлений со стороны нервной системы (судороги, тетания и онемение), сердечной аритмии. В некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу для жизни.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Золедроновая кислота одновременно с другими лекарственными средствами, способными вызвать гипокальциемию, поскольку это может привести к синергическому взаимодействию и развитию гипокальциемии тяжёлой степени. Перед началом терапии препаратом Золедроновая кислота следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

определить уровень кальция в сыворотке и скорректировать гипокальциемию. Пациенты должны получать адекватное восполнение препаратами кальция и витамин D.
Пациенты, получающие терапию препаратом Золедроновая кислота, не должны одновременно получать препарат Акласта, так же, как и другие бисфосфонаты.
Эффективность и безопасность применения препарата Золедроновая кислота в педиатрической практике до настоящего времени не установлены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов с аминогликозидами, кальцитонином, и «петлевыми» диуретиками, поскольку одновременное назначение этих препаратов может приводить к увеличению продолжительности снижения содержания кальция в плазме крови.
Осторожность необходима при одновременном применении препарата Золедроновая кислота с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием.
Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Золедроновая кислота с ингибиторами ангиогенеза в связи повышением частоты случаев развития некроза челюсти.
При одновременном применении с препаратом Золедроновая кислота других часто применяемых лекарственных препаратов (противоопухолевые средства, диуретики [за исключением «петлевых»], антибиотики, анальгетики) каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечено.
При комбинированном применении препарата Золедроновая кислота с талидомидом не требуется коррекции дозы золедроновой кислоты, за исключением применения у пациентов с нарушением функции почек лёгкой и средней степени тяжести. Комбинированное применение талидомида (100 мг или 200 мг 1 раз в сутки) и препарата Золедроновая кислота (4 мг) у пациентов с множественной миеломой существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты и КК.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)
Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо предупреждать о необходимости применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Золедроновая кислота.

Беременность
Применение препарата Золедроновая кислота во время беременности противопоказано.
Нет данных о применении препарата во время беременности у человека.
При возникновении беременности во время терапии бисфосфонатами имеется 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 2-х 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 площади под кривой «концентрация — время» [AUC])

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

отмечены явления тератогенности в виде дефектов развития поверхностных структур, пороков развития внутренних органов и аномалий развития скелета; при применении в минимальной дозе 0,01 мг/кг в сутки отмечена дистоция. В исследованиях у другого вида животных таковых явлений отмечено не было, однако при применении в дозе 0,1 мг/кг в сутки зарегистрированы явления материнской токсичности, которые были связаны либо вызваны гипокальциемией, индуцированной препаратом.

Лактация

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко. Применение препарата Золедроновая кислота 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 и напряжения психомоторных функций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьёзными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих золедроновую кислоту по зарегистрированным показаниям, являлись:

- анафилактические реакции,
- нежелательные явления со стороны глаз,
- остеонекроз челюсти,
- атипичный перелом бедренной кости,
- фибрилляция предсердий,
- нарушение функции почек,
- реакция острой фазы,
- гипокальциемия.

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 её применением, 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 препарата и разрешались в течение нескольких дней:

- общее недомогание,
- боль в костях,
- лихорадка,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- озноб,
- гриппоподобный синдром,
- артрит с последующим опуханием суставов.

Также часто отмечались артралгия и миалгия.

Очень часто — уменьшение почечной экскреции кальция, что сопровождалось резким снижением содержания фосфора (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. Анорексия часто наблюдалась у пациентов, получавших препарат Золедроновая кислота в дозе 4 мг. Как и при применении других бисфосфонатов, сообщалось о частых случаях конъюнктивита. На основании суммарного анализа контролируемых исследований сообщалось о частом развитии тяжёлой анемии (концентрация гемоглобина < 8 г/дл).

Локальные реакции в месте инфузии, такие как покраснение или отёчность и/или боль, наблюдались нечасто. Случаи сыпи или зуда отмечались нечасто.

Резюме нежелательных реакций

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости, в пределах каждой подгруппы — в порядке уменьшения значимости.
Критерии оценки частоты встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (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 отёк.

Нарушения метаболизма и питания: часто — снижение аппетита.

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 лёгких.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 нарушения и реакции 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, отёчность, уплотнение, покраснение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела; 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.
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.

Нежелательные реакции по данным спонтанных отчётов 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 тяжёлая и в некоторых случаях ограничивающая трудоспособность боль в костях, суставах и/или мышцах, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты ассоциировалось с развитием нарушений функции почек. При применении препарата в клинических исследованиях с целью профилактики осложнений со стороны скелета у пациентов с распространёнными злокачественными новообразованиями с поражением костей частота возникновения нарушения функции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

почек, связанного с применением препарата, распределена следующим образом: множественная миелома (3,2%), рак простаты (3,1%), рак молочной железы (4,3%), рак лёгких 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 развития почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы золедроновой кислоты.

Остеонекроз

При лечении бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой, 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 (например, такие как сопутствующие химиотерапия, лучевая терапия, назначение антиангиогенных препаратов, глюкокортикостероидов, сопутствующие состояния — анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующие заболевания 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 связна 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 введения 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 тяжёлыми 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 1 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 (Росздравнадзор)
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-коммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При острой передозировке препаратом (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава крови (включая снижение концентрации кальция, фосфатов и магния).

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

Фармакологическая группа: средства для лечения заболеваний костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей; бисфосфонаты.
Код АТХ: M05BA08.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Золедроновая кислота относится к высоко эффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на костную ткань, воздействуя на остеокласты она подавляет резорбцию костной ткани.
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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- *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 проапоптическую 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 неё антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и животных и оказывает антиангиогенное действие.

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

У пациентов с множественной миеломой и раком молочной железы при наличии как минимум одного костного очага эффективность золедроновой кислоты в дозе 4 мг сравнима с памидроновой кислотой в дозе 90 мг.

У пациентов с опухолевой гиперкальциемией действие препарата характеризуется снижением содержания кальция в сыворотке крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации содержания кальция составляет около 4 дней. К 10 дню содержание кальция нормализуется у 87–88% пациентов. Среднее время до рецидива (скорректированное по альбумину содержание кальция сыворотки крови не менее 2,9 ммоль/л) составляет 30–40 дней. Значимых различий между эффективностью золедроновой кислоты в дозах 4 и 8 мг при лечении гиперкальциемии не наблюдается.

Не выявлено значимых различий в отношении частоты и тяжести нежелательных явлений, наблюдавшихся у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозах 4 мг и 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.

Абсорбция

После начала инфузии концентрация золедроновой кислоты в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая пика в конце инфузии, далее следует быстрое снижение 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 P_{450} 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 3 этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодами полувыведения 0,24 ч и 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 39 ± 16% введенной дозы. Остальное количество в основном связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет 5,04 ± 2,5 л/ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Фармакокинетические исследования у пациентов с гиперкальциемией или нарушением функции печени не проводились. Через кишечник выводится менее 3% дозы препарата.

Линейность (нелинейность)

Увеличение времени инфузии с 5 до 15 минут приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на AUC.

Почечная недостаточность

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с КК и составляет 75 ± 33% от КК, показатель составил в среднем 84 ± 29 мл/мин (диапазон 22–143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в исследование. Анализ популяции показал, что у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (КК 50 мл/мин) рассчитанный клиренс золедроновой кислоты составляет 72% от значения клиренса золедроновой кислоты у пациентов с КК ≥84 мл/мин.

Данные фармакокинетики препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой 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 P_{450} 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

По данным 3-х фармакокинетических исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями с метастазами в кости не выявлено влияния массы тела, возраста (от 38 до 84 лет), пола и расовой принадлежности на клиренс золедроновой кислоты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол
Натрия цитрата дигидрат
Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами. Препарат не следует смешивать с какими-либо растворами, содержащими кальций и любые другие двухвалентные катионы, например, раствор Рингера лактата.

6.3. Срок годности (хранения)

Невскрытый флакон
3 года.
Приготовленный раствор
Приготовленные растворы следует использовать немедленно после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищённом от света месте при температуре не выше 25° С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл препарата в бесцветный пластиковый флакон или флакон бесцветного стекла, укупоренный резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с пластиковой отщелкивающейся крышкой.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

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

Раствор для инфузий готовят в асептических условиях. Перед введением препарата разводят концентрат (содержимое 1 флакона или меньший объем, если требуется) в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. Для введения раствора золедроновой кислоты всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»),
249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2026 № 6869
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Тел.: +7 (495) 984-28-40
Факс: +7 (495) 984-28-41
Электронная почта: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу
Российская Федерация
Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»),
249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.
Тел.: +7 (495) 984-28-40
Факс: +7 (495) 984-28-41
Электронная почта: info@mirpharm.ru
Для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

- Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984-28-47
- Электронная почта: pv@mirpharm.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» www.eec.eaeunion.org.