МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛП-008454-160822
СОГЛАСОВАНО

ЗОЛЕНТА РОМФАРМ

_____

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ЗОЛЕНТА РОМФАРМ

Международное непатентованное или группировочное наименование: Золедроновая кислота

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество: золедроновой кислоты моногидрат 4,264 мг, в пересчёте на золедроновую кислоту – 4,00 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 220,00 мг, натрия цитрат дигидрат – 24,00 мг.

1 ампула с растворителем содержит:

вода для инъекций – 5,0 мл.

Описание:

Лиофилизат: белый или почти белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

Восстановленный раствор: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор костной резорбции, бисфосфонат.

Код АТХ: M05BA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, которые обладают избирательным действием на костную ткань. Препарат подавляет резорбцию костной ткани, действуя на остеокласты.

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающих эффективность препарата при метастазах в кости.

In vivo: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; проявляет антиангиогенную активность. Подавление костной резорбции клинически сопровождается, в том числе, выраженным снижением болевых ощущений.

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

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

того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и животных и оказывает антиангиогенное действие.

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

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

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

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

Фармакокинетика

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 64 пациентам. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

После начала инфузии концентрация золедроновой кислоты в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10 % после 4 часов и на менее чем 1 % от C_{max} после 24 часов с дальнейшим длительным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1 % от C_{max}, до повторной инфузии на 28 день.

Распределение

Показано низкое сродство золедроновой кислоты к клеточным компонентам крови, среднее отношение концентрации в цельной крови к концентрации в плазме крови составляет 0,59 в диапазоне концентраций от 30 нг/мл до 5 000 нг/мл. Связывание с белками плазмы крови низкое, доля несвязанной фракции составляет 60-77% и незначительно зависит от концентрации препарата (от 2 до 2 000 нг/мл).

Метаболизм

Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выделяется почками в неизмененном виде. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты цитохрома Р450 человека и не подвергается биотрансформации, что позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Выведение

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системного кровотока с периодом полувыведения T½ 0,24 ч и 1,87 ч, и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата в плазме крови при повторных введениях каждые 28 дней.

В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 39±16% введенной дозы. Остальное количество препарата связывается с костной тканью.

Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выделение почками. Общий плазменный клиренс золедроновой кислоты составляет 5,04±2,5 л/ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 мин приводит к снижению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC).

Фармакокинетические исследования у пациентов с гиперкальциемией или нарушением функции печени не проводились. Через кишечник выводится менее 3% дозы препарата.

Фармакокинетика в особых случаях

Нарушение функции печени

Нет данных, описывающих фармакокинетику золедроновой кислоты у пациентов с нарушением функции печени. 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. Это позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Нарушение функции почек

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина (КК) и составляет 75±33% от КК, показатель составил в среднем 84±29 мл / мин (диапазон от 22 до 143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в исследование. Анализ популяции показал, что у пациентов с клиренсом креатинина 20 мл/мин (тяжёлая почечная недостаточность) или 50 мл/мин (умеренная степень почечной недостаточности) рассчитанный клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72% соответственно от значений 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.

Пол, возраст и расовая принадлежность

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

Показания к применению

- 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 (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция >12 мг/дл или 3 ммоль/л)

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский и подростковый возраст (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

С осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК >30 мл/мин).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими препаратами, способными вызывать гипокальциемию (например, аминогликозиды, кальцитонин, «петлевые диуретики») в связи с риском развития синергического эффекта, приводящего к гипокальциемии тяжелой степени.

С осторожностью следует применять одновременно с другими препаратами, обладающими нефротоксическим потенциалом.

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

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

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Применение в период беременности

Применение препарата Золента Ромфарм во время беременности противопоказано.

Нет данных о применении золедроновой кислоты во время беременности у человека. При возникновении беременности во время терапии бисфосфонатами возможен риск формирования внутриутробных пороков развития плода (например, аномалий развития скелета и других аномалий). Зависимость риска от величины временного промежутка между прекращением терапии бисфосфонатами и моментом зачатия, пути введения препарата и особенностей конкретного препарата неизвестна.

В исследованиях у одного из двух видов животных при подкожном применении золедроновой кислоты в дозе 0,2 мг/кг в сутки (экспозиция в 2,4 раза превышающая ожидаемую экспозицию у человека по величине AUC) отмечены явления тератогенности в виде дефектов развития поверхностных структур, пороков развития внутренних органов и аномалий развития скелета; при применении в минимальной дозе 0,01 мг/кг в сутки отмечена дистоция. В исследованиях у другого вида животных таковых явлений отмечено не было, однако при применении в дозе 0,1 мг/кг в сутки зарегистрированы явления материнской токсичности, которые были связаны или вызваны гипокальциемией, индуцированной препаратом.

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

Применение в период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко. Применение препарата 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.

Способ применения и дозы

Препарат Золента Ромфарм должен вводиться пациентам только медицинскими работниками, имеющими опыт внутривенного введения бисфосфонатов.

Следует скорректировать дегидратацию у пациентов (при её наличии) перед введением препарата.

Препарат не рекомендуется смешивать с растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные ионы (например, раствор Рингера).

Вводить внутривенно капельно в течение как минимум 15 минут.

Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях и множественной миеломе у взрослых и пациентов пожилого возраста

Рекомендуемая доза составляет 4 мг золедроновой кислоты каждые 3-4 недели. Пациентам следует дополнительно назначить кальций внутрь в дозе 500 мг в сутки и витамин D внутрь в дозе 400 МЕ в сутки.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями у взрослых и пациентов пожилого возраста

При гиперкальциемии (концентрация скорректированного по альбумину кальция в сыворотке крови ≥12 мг/дл или 3 ммоль/л) рекомендуемая однократно вводимая доза препарата составляет 4 мг.

Пациенты с нарушением функции почек:

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями:

Решение о лечении золедроновой кислотой пациентов с выраженными нарушениями функции почек следует принимать только после тщательной оценки риска применения препарата и ожидаемой пользы терапии.

В клинические исследования не были включены пациенты с креатинином сыворотки >400 мкмоль/л или> 4,5 мг/дл. Пациентам, у которых концентрация креатинина в сыворотке крови составляет <400 мкмоль/л или <4,5 мг/дл, не требуется коррекция режима дозирования.

Метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях и множественной миеломе:

При начале лечения необходимо определить концентрацию креатинина сыворотки крови и клиренс креатинина.

Доза препарата Золента Ромфарм зависит от исходного КК, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта.

Препарат Золента Ромфарм противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) (см. раздел Противопоказания).

Рекомендуемые дозы для у пациентов с нарушением функции почек лёгкой и умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) приведены ниже:

Исходное значение КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты
> 60	4,0 мг
50-60	3,5 мг
40-49	3,3 мг
30-39	3,0 мг

После начала терапии следует проводить определение концентрации сывороточного креатинина перед введением каждой дозы препарата. При выявлении нарушений функции почек очередное введение золедроновой кислоты следует отложить.

Нарушения функции почек определяются по следующим параметрам:

- для пациентов с нормальной исходной концентрацией креатинина в сыворотке крови в пределах нормы (<1,4 мг/дл), повышение концентрации сывороточного креатинина на 0,5 мг/дл;

- для пациентов с отклонениями исходной концентрации креатинина в сыворотке крови от нормы (>1,4 мг/дл), повышение сывороточного креатинина на 1 мг/дл.

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий:

Раствор готовят в асептических условиях.

К содержимому флакона добавляют 5 мл воды для инъекций из прилагаемой ампулы, осторожно встряхивают до полного растворения.

Полученный раствор с необходимой дозой разводят в 100 мл инфузионного раствора, не содержащего кальций (0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы).

Приготовленный раствор следует вводить непосредственно после приготовления.

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с любыми другими препаратами или с растворами, содержащими кальций и другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера лактат. Для введения приготовленного раствора золедроновой кислоты всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

Побочное действие

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих золедроновую кислоту по зарегистрированным показаниям, являлись: анафилактическая реакция, нежелательные явления со стороны глаз, остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости, фибрилляция предсердий, нарушение функции почек, реакция острой фазы и гипокальциемия. Информация о частоте НР при применении препарата золедроновой кислоты в дозе 4 мг основывается, главным образом, на данных, полученных при проведении длительной терапии. НР, связанные с применением золедроновой

кислотой, обычно слабо выражены и транзиторны, подобны тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов. Эти НР могут наблюдаться приблизительно у трети пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. Симптомы реакции острой фазы обычно развивались через 3 дня после применения золедроновой кислотой: общее недомогание, боль в костях, лихорадка, озноб, гриппоподобный синдром и артрит с последующим опуханием суставов; обычно симптомы разрешались в течение нескольких дней. Также часто отмечались такие НР, как артралгия и миалгия. Очень часто уменьшение почечной экскреции кальция сопровождалось резким снижением содержания фосфора, что протекало бессимптомно и не требовало лечения. Часто снижение содержания кальция в сыворотке крови вплоть до развития гипокальциемии может сопровождаться отсутствием клинических проявлений.

Имеются сообщения о частых реакциях со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота и рвота после внутривенной инфузии золедроновой кислоты. Локальные реакции в месте инфузии, такие как покраснение или отечность и/или боль, наблюдались нечасто.

Анорексия часто наблюдалась у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозе 4 мг.

Случаи сыпи или зуда отмечались нечасто. Как и при применении других бисфосфонатов, сообщалось о частых случаях конъюнктивита.

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

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости, в пределах каждой подгруппы – в порядке уменьшения значимости.

Критерии оценки частоты встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1,000 до <1/100), редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000),

очень редко (<1/10,000), с неизвестной частотой (невозможно определить по доступным данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия;

нечасто: тромбоцитопения, лейкопения;

редко: панцитопения.

Нарушения психики

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 (развивающаяся вследствие гипокальциемии).

Нарушения со стороны органа зрения

часто: конъюнктивит;

нечасто: "размытость" зрения;

редко: увеит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: тошнота, рвота, снижение аппетита, запор;

нечасто: диарея, абдоминальные боли, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: одышка, кашель;

редко: интерстициальная болезнь легких.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: повышенное потоотделение;

нечасто: зуд, сыпь (включая эритематозную и макулярную).

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

часто: боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли, тугоподвижность суставов;

нечасто: некроз челюсти, мышечные судороги.

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 почек и мочевыводящих путей

часто: нарушение функции почек;

нечасто: острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия;

редко: приобретённый синдром Фанкони.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: реакции гиперчувствительности;

редко: ангионевротический отек.

Лабораторные и инструментальные данные

очень часто: гипофосфатемия;

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

нечасто: гипомагниемия, гипокалиемия;

редко: гиперкалиемия, гипернатриемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: реакция острой фазы, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром (включающий общее недомогание, озноб, "приливы"); периферические отеки, астения;

нечасто: реакции в месте введения (боль, раздражение, отечность, уплотнение, покраснение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела,

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

Следует иметь в виду, что при применении 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 отчетов и литературных сообщений (частота неизвестна)

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция/шок

Нарушения со стороны нервной системы: сонливость.

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

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий.

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты ассоциировалось с нарушением 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 почек, связанного с применением золедроновой кислоты, 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 увеличить риск ухудшения

функции почек, относятся: дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, множественные курсы лечения золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами, одновременное применение нефротоксичных лекарственных средств или введение препарата в течение меньшего, чем рекомендуемый, периода времени. Отмечено ухудшение функции почек, прогрессирование нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы золедроновой кислоты.

Остеонекроз

При лечении бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой, в основном у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечались случаи развития остеонекроза (в основном, челюсти, но также и другой локализации, в т.ч. тазовой кости, бедренной кости и наружного слухового канала). У многих пациентов с остеонекрозом челюсти отмечались признаки местного инфекционного процесса, в т.ч. остеомиелит; в большинстве своем таковые случаи отмечены у пациентов с онкологическими заболеваниями после экстракции зуба или после стоматологических оперативных вмешательств. Существуют широко известные множественные факторы риска, предрасполагающие к развитию остеонекроза челюсти, такие как злокачественные новообразования, одновременная терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, лучевая терапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие состояния (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующие заболевание полости рта). Несмотря на то, что причинно-следственная связь не установлена, целесообразно избегать стоматологических оперативных вмешательств в связи с возможностью отсроченного выздоровления. Исходя из доступных данных, частота развития остеонекроза челюсти связана с характером опухоли (распространенный рак молочной железы, множественная миелома)

Реакция острой фазы

Данная нежелательная реакция представляет собой комплекс симптомов: повышение температуры тела, общая слабость, боль в костях, озноб,

гриппоподобный синдром. Обычно начинается в интервале ≤3 дня после инфузии препарата. Реакция также обозначается терминами «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 3 852) в группе плацебо. Частота развития фибрилляции предсердий, сопровождающейся тяжелыми гемодинамическими нарушениями, составляла 1,3 % (51 из 3 862) и 0,6 % (22 из 3 852) для золедроновой кислоты и плацебо соответственно. Подобный дисбаланс не отмечался в других клинических исследованиях золедроновой кислоты, в том числе при применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг один раз в 3-4 недели у пациентов с онкологическими заболеваниями. Причина повышения частоты развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в данном исследовании не установлена.

Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Пациент, получивший дозу препарата, превышающую рекомендованную, должен находиться под постоянным наблюдением. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов с аминогликозидами, кальцитонином и «петлевыми» диуретиками, так как одновременное действие этих препаратов удлиняет период снижения концентрации кальция в плазме крови.

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

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

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

При комбинированном применении с талидомидом не требуется коррекции дозы золедроновой кислоты, за исключением случаев применения у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести. Комбинированное применение талидомида (100 мг или 200 мг 1 раз в сутки) и золедроновой кислоты (4 мг) у пациентов с множественной миеломой существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты и КК.

Фармацевтическое взаимодействие

Разведенный раствор золедроновой кислоты нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими ионы кальция или другие двухвалентные катионы (например, с раствором Рингера лактата).

При использовании для введения препарата золедроновой кислоты стеклянных флаконов, инфузионных систем и мешков разных типов, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно

заполненных 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы) каких-либо признаков несовместимости с препаратом не обнаружено.

Особые указания

Перед инфузией золедроновой кислоты следует убедиться в адекватной гидратации пациента. При необходимости рекомендуется введение 0,9 % раствора натрия хлорида до, во время или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. После введения золедроновой кислоты необходим постоянный контроль концентрации кальция (скорректированного по альбумину), фосфора, магния и креатинина в сыворотке крови. При развитии гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомагниемии может возникнуть необходимость в кратковременном дополнительном введении соответствующих веществ. У пациентов с нелеченой гиперкальциемией, как правило, имеется нарушение функции почек, поэтому необходим тщательный мониторинг функции почек у данной категории пациентов.

При решении вопроса о лечении золедроновой кислотой 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 золедроновой кислотой.

Нарушение функции почек

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относится дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств, и слишком быстрое введение препарата. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения 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 почечной недостаточности возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты. Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови также наблюдается у некоторых пациентов при длительном применении золедроновой кислоты в рекомендуемых дозах, хотя менее часто.

Следует проводить определение концентрации креатинина сыворотки крови перед каждым введением препарата.

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени с метастазами солидных злокачественных опухолей в кости и множественной миеломой рекомендуется применение более низкой стартовой дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). 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 «раздел «Способ применения и дозы»). Применение препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Остеонекроз

Описаны случаи остеонекроза челюсти 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 развития остеонекроза челюсти

является онкологическое заболевание, одновременное лечение (химиотерапия, лучевая терапия, антиангиогенные препараты, глюкокортикостероиды), сопутствующие состояния (анемия, коагулопатии, инфекция, предшествующее заболевание полости рта).

Перед применением бисфосфонатов пациентам 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 до стоматологического вмешательства снижает риск развития остеонекроза челюсти. План лечения конкретного пациента должен основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза.

Описаны случаи остеонекроза иной локализации, в т.ч. тазовой кости, бедренной кости, наружного слухового канала, в основном у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих терапию бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой

Атипичные переломы бедренной кости

Описаны случаи возникновения атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов, длительное время получающих лечение бисфосфонатами в связи с остеопорозом. Поперечные или короткие косые переломы могут локализоваться в любом месте на протяжении бедренной кости от малого вертела до надмыщелковой ямки. Описанные переломы возникают после минимальной травмы или самопроизвольно. Некоторые пациенты испытывают боли в бедре или в паху, часто сопровождающиеся признаками стрессовых переломов по результатам визуализирующих диагностических исследований, которые возникают за недели и месяцы до развития полного (завершенного) перелома бедренной кости. Нередко переломы возникают с

обеих сторон, поэтому при возникновении перелома бедренной кости у пациента, получающего терапию бисфосфонатами, следует провести обследование контрлатеральной бедренной кости.

Сообщалось также о медленном заживлении (срастании) этих переломов. Были получены сообщения об атипичных переломах бедренной кости у пациентов, получавших лечение золедроновой кислотой, однако причинно-следственная связь этих переломов с терапией золедроновой кислотой не была установлена. Решение о прекращении терапии золедроновой кислотой у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости до проведения обследования должно основываться на индивидуальной оценке соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Пациентов, получающих терапию золедроновой кислотой, следует предупредить о необходимости сообщать медицинскому персоналу о любых болях в бедре или паховой области. Каждый пациент, предъявляющий жалобы на такие симптомы, должен быть обследован для выявления возможного незавершенного (неполного) перелома бедренной кости.

Мышечная боль

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

Гипокальциемия

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

некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу для жизни. Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты одновременно с другими лекарственными средствами, способными вызывать гипокальциемию, поскольку это может привести к синергическому взаимодействию и развитию гипокальциемии тяжелой степени. Перед началом терапии золедроновой кислотой следует определить концентрацию кальция в сыворотке крови и скорректировать гипокальциемию. Пациенты должны получать адекватное восполнение препаратами кальция и витамин D. Пациенты, получающие терапию золедроновой кислотой, не должны одновременно получать препарат Золента Ромфарм и другие бисфосфонаты. Эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты в педиатрической практике до настоящего времени не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Изучение влияния золедроновой кислоты на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. В случае возникновения побочных реакций со стороны нервной системы пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также занятий видами деятельности, требующими концентрации внимания, напряжения психомоторных функций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 4 мг.

Первичная упаковка

Лиофилизированный порошок, содержащий 4 мг действующего вещества, помещают во флакон из бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой из бромбутиловой резины и алюминиевым колпачком. На флакон наносят этикетку.

Растворитель (вода для инъекций): по 5 мл растворителя в ампулах из бесцветного стекла I гидролитического класса с кольцом излома. На ампулу наносят этикетку.

Вторичная упаковка.

Один флакон с лиофилизированным порошком и одну ампулу с растворителем, вместе с инструкцией по медицинскому применению, помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

Лиофилизат: 3 года.

Растворитель: 3 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик (первичная упаковка):

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., ул. Друмул Гэрий Отопень № 52, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Упаковщик (вторичная упаковка), выпускающий контроль качества:

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

Представитель производителя в РФ:

ООО «Ромфарма», Россия

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, строение 3, этаж 6, пом. II, ком. 20-20А.

Тел./факс: (495) 787-78-44

Доверенный представитель

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния Т.С. Колодезная

Прошито и пронумеровано и
скреплено печатью 24 страницы
Доверенный представитель
К.О. Ромфарм Компани
С.Р.Л, Румыния
Колодезная Т.С.
«21» 06 2022 г.