

Состав

действующее вещество: zoledronic acid;

5 мл концентрата содержат 4 мг кислоты золедроновой безводной, что соответствует 4,264 мг кислоты золедроновой моногидрата;

1 мл концентрата содержит 0,8 мг кислоты золедроновой безводной (в форме золедроновой кислоты моногидрата);

вспомогательные вещества: маннит (E 421), натрия цитрата дигидрат, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Код АТХ M05B A08.

Фармакодинамика

Золендроновая кислота относится к новому классу бисфосфонатов, специфическим образом действуют на костную ткань. Она является одним из крупнейших среди известных на сегодня ингибиторов остеокластов костной резорбции.

Селективное действие бисфосфонатов на кости базируется на их высокой родства с минерализованной костной тканью, однако молекулярный механизм, приводящий к ингибирования остеокластов активности, до сих пор не выяснен. Исследования на животных установили, что золедроновая кислота ингибирует костную резорбцию без негативного влияния на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Кроме ингибирования остеокластов костной резорбции, золедроновая кислота оказывает прямое противоопухолевое действие на культивируемые клетки миеломы и рака молочной железы человека благодаря ингибирования пролиферации клеток и индукции апоптоза. Это указывает на то, что золендроновая кислота может иметь антиметастатический свойства. В

доклинических исследованиях были продемонстрированы следующие свойства:

In vivo - ингибирование остеокластной костной резорбции, которая действует на структуру микрокристаллического матрикса кости, уменьшает рост опухоли, антиангиогенное действие (воздействие на сосуды, что приводит к уменьшению кровоснабжения опухоли), противоболевое действие.

In vitro - ингибирование остеобластной пролиферации, цитостатическая действие, проапоптостатична воздействие на опухолевые клетки, синергический цитостатический эффект с другими противоопухолевыми лекарствами, антиадгезивная и антиинвазивна действие.

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике при метастазах в кости полученные после однократной и повторных 5- и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты 64 пациентам. Фармакокинетические характеристики не зависят от дозы препарата.

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменные концентрации препарата быстро увеличиваются, достигая пика в конце инфузии, далее происходит быстрое уменьшение концентрации на 10% пикового значения после 4 часов и на <1% от пикового значения- после 24 часов с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, не превышают 0,1% от пика до второй инфузии на 28-й день. Золедроновая кислота, введена внутривенно, выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодом полувыведения $t_{1/2\alpha} = 0,24$ часа и $t_{1/2\beta} = 1,87$ часа и длительная фаза с конечным периодом полувыведения $t_{1/2\gamma} = 146$ часов. Не отмечено кумуляции препарата в плазме при повторных введениях каждые 28 дней. Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде. В течение первых 24 часов в моче обнаруживается $39 \pm 16\%$ введенной дозы. Остальные препарата связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий клиренс в организме составляет $5,04 \pm 2,5$ 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 уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на кривую зависимости концентрации от времени в плазме крови (AUC).

Вариабельность фармакокинетических параметров золедроновой кислоты у разных пациентов была высокой, как и в других бисфосфонатов.

Данные по фармакокинетике золедроновой кислоты у пациентов с гиперкальциемией и печеночной недостаточностью отсутствуют. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует фермент P450 человека и не подвергается биотрансформации; по данным экспериментальных исследований, проведенных на животных, с калом выводится менее 3% введенной дозы, что позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина, почечный клиренс составляет $75 \pm 33\%$ клиренса креатинина, достигавший в среднем 84 ± 29 мл/мин (диапазон 22-143 мл/мин) в 64 онкологических пациентов, включенных в исследование. Анализ группы пациентов показал, что у пациентов с клиренсом креатинина 20 мл/мин (острая почечная недостаточность) и 50 мл/мин (средняя почечная недостаточность) относительный клиренс золедроновой кислоты - 37% и 72% соответственно. Однако данные с таковой у больных с острой почечной недостаточностью (<30 мл/мин) ограничены.

Обнаружена низкое сродство золедроновой кислоты с клеточными компонентами крови.

Связывание с белками плазмы крови низкое, несвязанная фракция - от 60% при 2 нг/мл до 77% - при 2000 нг/мл золедроновой кислоты.

Особые популяции

Дети

Ограниченные фармакокинетические данные в отношении детей с тяжелой формой нарушения остеогенеза дают

предположить, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей в возрасте от 3 до 17 лет аналогична таковой у взрослых при применении в эквивалентных дозах (мг/кг). Возраст, масса, пол и клиренс креатинина, как оказалось, не влияют на системную экспозицию золедроновой кислоты.

Показания

- Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани (патологические переломы, компрессия позвоночного ствола, осложнения после хирургических вмешательств и лучевой терапии или гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью), у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях.

- Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу (золедроновой кислоте), другим бисфосфонатам или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Беременность или кормление грудью

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Во время клинических исследований одновременно с золедроновой кислотой часто назначали другие лекарственные средства - противоопухолевые препараты, диуретики, антибиотики, анальгетики. Каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечалось.

По данным, полученным в ходе исследований *in vitro*, золедроновая кислота существенно не связывается с белками плазмы крови и не ингибирует ферменты системы цитохрома P450. Однако специальные клинические исследования по изучению лекарственного взаимодействия не проводились.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов, поскольку они могут проявлять аддитивный влияние, вследствие чего уровень кальция в сыворотке крови может оставаться сниженным дольше, чем нужно. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и петлевых диуретиков, поскольку они могут проявлять аддитивный влияние, в результате чего может возникнуть гипокальциемия. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата и других потенциально нефротоксических препаратов. Необходимо учитывать возможность развития гипомagneмии время лечения.

У пациентов с множественной миеломой при внутривенном введении бисфосфонатов в сочетании с талидомидом увеличивается риск развития почечной недостаточности.

Сообщалось о остеонекрозе челюсти у пациентов, получающих одновременное лечение золедроновой кислотой и антиангиогенная (уменьшают кровоснабжение опухоли) лекарственными средствами.

Особенности применения

Общие

Перед введением препарата ЗолендроВиста следует убедиться в достаточном гидратации всех пациентов, включая пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек.

Необходимо избегать гипергидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

Стандартные метаболические показатели, связанные с гиперкальциемией, такие как уровень кальция, фосфатов и магния, нужно тщательно проверить после начала применения препарата. Если возникает гипокальциемия, гипофосфатемия или гипомагниемия, может быть необходима кратковременная корректирующая терапия.

Нелеченых пациентов с гиперкальциемией обычно имеют некоторые нарушения функции почек, поэтому необходим тщательный мониторинг показателей функции почек.

Пациенты, получающие терапию ЗолендроВистой, не должны одновременно применять другие препараты, содержащие золедроновую кислоту, а также не должны применять любые другие бисфосфонаты.

Нарушение функции почек

При решении вопроса о применении препарата больным с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек следует оценить состояние больного и сделать вывод о том, преобладает потенциальная польза от лечения над возможным риском.

При принятии решения о лечении пациентов с метастазами в кости с целью предотвращения симптомов, связанных с заболеваниями позвоночника, следует учитывать, что эффект от применения препарата проявляется через 2-3 месяца.

Были сообщения о почечных дисфункциях, связанных с применением бисфосфонатов. Факторы, которые увеличивают возможность нарушения функции почек, включают дегидратацию, ранее существующее нарушение функции почек, многократные циклы ЗолендроВисты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксических средств или проведение инфузии в более короткий срок, чем было рекомендовано. Хотя при введении ЗолендроВисты в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин риск уменьшается, ухудшение функции почек возможно. Случаи ухудшения функции почек, прогрессирование до почечной недостаточности и необходимости в диализе наблюдались у пациентов после введения начальной дозы или однократной дозы золедроновой кислоты 4 мг.

Повышение уровня креатинина в сыворотке наблюдается также у некоторых пациентов, постоянно принимающих препарат в рекомендуемых дозах для предотвращения возникновения симптомов, связанных с заболеваниями позвоночника, хотя это происходит довольно редко.

Перед приемом каждой дозы ЗолендроВисты у пациентов необходимо оценивать уровень креатинина в сыворотке крови. После начала лечения пациентам с метастазами в кости и женщинам с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузе при лечении ингибиторами ароматазы (AIs) для предотвращения потери массы костной ткани и переломов костей при незначительных или умеренных нарушениях функции почек рекомендуются более низкие дозы ЗолендроВисты (см. таблицу в разделе «Способ применения и дозы»).

Пациентам, у которых наблюдается ухудшение функции почек во время лечения, прием препарата можно восстанавливать только тогда, когда уровень креатинина вернется к исходному значению в пределах 10% исходной величины. При возобновлении терапии препарат ЗолендроВисту применяют в той же дозе, что и к временному прекращению.

За возможного влияния бисфосфонатов, в том числе ЗолендроВисты, на функцию почек, в связи с отсутствием развернутых данных по клинической безопасности по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью креатинин сыворотки составляет ≥ 400 мкмоль/л или $\geq 4,5$ мг/дл для пациентов с гиперкальциемией, что индуцированная опухолью, и креатинин сыворотки составляет ≥ 265 мкмоль/л или ≥ 3 мг/дл-пациентов с метастазами в кости и у женщин с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузном периоде при лечении ингибиторами ароматазы (AIs) для предотвращения потере массы костной ткани и переломов костей соответственно) и лишь ограниченными фармакокинетическими данными по пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин). Применение препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Отсутствуют определенные рекомендации для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поскольку доступны лишь ограниченные клинические данные.

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о остеонекрозе челюсти, преимущественно у онкологических пациентов, получавших схему лечения, включавшую бисфосфонаты, в том числе и золендроновой кислотой.

Многие из этих пациентов получали также химиотерапию и применяли кортикостероиды. Большинство зафиксированных случаев были связаны со стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба. Многие из пациентов имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит.

Начало лечения или новый курс лечения следует отложить, если у пациентов имеются незаживающие открытые поражения мягких тканей в полости рта, за исключением медицинских чрезвычайных ситуаций. До начала лечения бисфосфонатами пациентам с сопутствующими факторами риска рекомендуется провести стоматологический осмотр с соответствующим профилактическим стоматологическим лечением и индивидуальной оценке пользы и риска.

Необходимо учитывать такие факторы риска для оценки индивидуальных рисков развития остеонекроза челюсти

- Активность бисфосфонатов (большой риск для более активных составляющих), способ введения (большой риск для парентерального введения) и кумулятивную дозу.
- Рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатия, инфекция), курение.
- Сопутствующее лечение: химиотерапия, применение ингибиторов ангиогенеза, лучевая терапия шеи и головы, терапия кортикостероидами.
- Дентальные заболевания в анамнезе, недостаточная гигиена полости рта, периодонтиты, заболевания, инвазивные дентальные процедуры но не плотно прилегающий зубной протез.

До начала лечения бисфосфонатами нужно проводить осмотр полости рта с соответствующей стоматологической профилактикой.

Всех пациентов следует предупредить о необходимости поддерживать гигиену полости рта, проходить обычные стоматологические осмотры и сообщать о появлении таких симптомов, как подвижность зубов, боль или припухлость, незаживающие раны, при лечении бисфосфонатами.

Во время терапии этим пациентам по возможности следует избегать инвазивных стоматологических процедур. Стоматологическая операция может ухудшить состояние пациентов, у которых во время терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти. Отсутствуют данные по пациентам, нуждающимся в стоматологических процедурах, чтобы выяснить, снижается ли риск развития остеонекроза челюсти при прекращении приема бисфосфонатов. Врач должен руководствоваться планом ведения каждого пациента, основанный на индивидуальной оценке польза/риск. Режим лечения для пациентов, у которых возникает остеонекроз челюсти, должен разрабатываться совместно лечащим

врачом и стоматологом или хирургом-стоматологом, имеющий опыт лечения пациентов с Остеонекроз челюсти. Следует рассмотреть возможность временной отмены золедроновой кислоты до нормализации состояния и максимального уменьшения факторов риска.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Остеонекроз наружного слухового прохода наблюдался при приеме бисфосфонатов, в основном во время длительной терапии. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового прохода включают использование стероидов, химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекции или травмы. Возможность остеонекроза наружного слухового прохода следует рассмотреть у пациентов, получающих бисфосфонаты и жалуются на симптомы со стороны органов слуха, в том числе на хронические инфекции уха.

Поступали спорадические сообщения о возникновении остеонекроза других костей, включая бедренную кость и кости таза, у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших терапию бисфосфонатами.

Костно-мышечная боль

Во время постмаркетинговых исследований сообщалось о сильном, иногда инвалидизирующей боли в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, применяющих бисфосфонаты. Однако такие сообщения были единичными. Эта категория препаратов включает и золедроновую кислоту. Время до начала появления симптомов варьировал от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. У большинства пациентов после прекращения лечения уменьшалась выраженность симптомов. В данной категории пациентов отмечали рецидив симптомов, если лечение возобновляли тем же лекарственным средством или другим бисфосфонатов.

Атипичный перелом бедренной кости

Атипичные подвздошные и диафизарные переломы бедренной кости были зарегистрированы во время терапии бисфосфонатами, прежде всего у пациентов, которым в течение длительного времени лечили остеопороз. Эти поперечные или короткие косые переломы возможны в любом месте вдоль бедра от чуть ниже малого вертела до чуть выше надмыщелков. Эти переломы возникают после минимальной травмы или без нее, и некоторые пациенты испытывают боль в бедре или паху, часто ассоциируется с рентгенологическими признаками стресс-перелома, за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедра. Переломы часто двусторонние, поэтому вторую бедренную кость нужно обследовать у пациентов, получающих бисфосфонатную терапию и

перенесших перелом бедренной кости. Также сообщалось о плохом заживлении таких переломов. На основании индивидуальной оценки риска и пользы следует решить вопрос о прекращении бисфосфонатной терапии для пациентов с подозрением на атипичные переломы бедра.

Во время лечения бисфосфонатами пациент должен сообщить врачу о любой боли в тазу, бедре или паху, а каждого пациента с такими симптомами нужно обследовать на наличие неполного перелома бедренной кости.

Гипокальциемия

Зафиксировано гипокальциемии у пациентов, получавших золендроновую кислоту; случаи сердечных аритмий и неврологические реакции (включая эпилептические припадки, гипостезия, оцепенение и тетании), вторичные к тяжелой гипокальциемии; случаи тяжелой гипокальциемии, требующих госпитализации. В некоторых случаях гипокальциемия может угрожать жизни. Следует проявлять осторожность при одновременном применении золендроновой кислоты с лекарственными средствами, которые могут способствовать гипокальциемии, поскольку они могут проявлять синергический эффект, что приводит к тяжелой гипокальциемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Перед началом терапии необходимо проверить уровень кальция в сыворотке крови и провести его коррекцию при необходимости. Лечение таких пациентов должно быть адекватно дополнено препаратами кальция и витамином D.

Натрий

ЗолендроВиста содержит 24,00 мг/доза натрия. Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентам, которые применяют натрий-контролируемую диету.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Побочные реакции препарата, такие как головокружение и сонливость, могут влиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами, поэтому необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с механизмами в период применения препарата ЗолендроВисты.

Применение в период беременности или кормления грудью

Препарат противопоказан в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Нет достаточных данных относительно применения золедроновой кислоты у беременных женщин. Исследования репродукции у животных показали репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко.

Фертильность

Золедроновая кислота оценивали у крыс на предмет возможного неблагоприятного влияния на фертильность. Результаты исследований не позволили определить влияние золедроновой кислоты на фертильность у человека.

Способ применения и дозы

Препарат должен вводить только врач, имеющий опыт введения бисфосфонатов.

Перед введением 5 мл концентрата ЗолендроВисты, содержащий 4 мг золедроновой кислоты, разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Готовый раствор для инфузий вводят в виде однократной инфузии в течение не менее 15 мин.

Концентрат ЗолендроВисты нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащие кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии с использованием отдельной инфузионной системы.

Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани у пациентов ЗИИ злокачественными новообразованиями на поздних стадиях

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза золедроновой кислоты составляет 4 мг в виде инфузии каждые 3-4 недели.

Пациентам также необходимо ежедневное назначение препаратов кальция внутрь в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D в сутки.

При решении вопроса о лечении пациентов с метастатическим поражением костей для профилактики симптомов, связанных с поражением костной ткани необходимо учитывать, что начало эффекта от лечения наступает через 2-3

месяца.

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью

Взрослые и пациенты пожилого возраста

При применении препарата в связи с гиперкальциемией (содержание кальция в сыворотке крови с корректировкой на альбумин $\geq 12,0$ мг/дл или $3,0$ ммоль/л) рекомендуется однократное введение 4 мг золедроновой кислоты.

Нарушение функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек возможно после тщательной оценки риска применения препарата и ожидаемой пользы.

Клинический опыт применения препарата пациентам с уровнем креатинина в сыворотке крови > 400 мкмоль/л или $> 4,5$ мг/дл отсутствует. Пациентам с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, с уровнем креатинина в сыворотке крови < 400 мкмоль/л или $< 4,5$ мг/дл коррекция дозы не требуется.

Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях

В начале лечения пациентов с множественной миеломой или метастатическим поражением костей вследствие солидной опухоли следует определить уровень креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина. КК рассчитывается по формуле Кокрофта-Голтаи уровня креатинина в сыворотке крови. ЗолендроВиста не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек до начала терапии (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Клинические исследования по применению препарата пациентам с уровнем креатинина в сыворотке крови > 265 мкмоль/л или ≥ 3 мг/дл не проводились.

Пациентам с метастатическим поражением костей при нарушении функции почек легкой или умеренной степени тяжести до начала терапии (клиренс креатинина $30-60$ мл/мин), рекомендуются следующие дозы:

Начальный уровень клиренса креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты, мг *
> 60	4
50-60	3,5

40-49	3,3
30-39	3

* Дозы рассчитаны с допущением заданной $AUC = 0,66 \text{ мг} \cdot \text{ч/л}$ (клиренс креатинина 75 мл/мин). Для пациентов с нарушениями функции почек предусматривается уменьшение дозы до такого уровня, при котором достигается такая AUC , как и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл/мин.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы препарата. В случае нарушения функции почек лечение следует отменить. В ходе клинических исследований нарушения функции почек были определены следующим образом:

- для пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови ($< 1,4 \text{ мг/дл}$ или $< 124 \text{ мкмоль/л}$) -повышение на $0,5 \text{ мг/дл}$ или 44 мкмоль/л ;
- для пациентов с измененным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови ($> 1,4 \text{ мг/дл}$, или $> 124 \text{ мкмоль/л}$) повышение на 1 мг/дл , или 88 мкмоль/л .

Во время клинических исследований терапию золедроновой кислотой восстанавливали после возвращения уровня креатинина до начального уровня в пределах 10% исходной величины. Терапию следует восстанавливать в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Дети

Безопасность и эффективность золедроновой кислоты у детей от 1 до 17 лет не установлена. Нет рекомендаций относительно способа применения у детей.

Инструкции по приготовлению доз золедроновой кислоты

Для внутривенного введения.

5 мл концентрата препарата, содержащего 4 мг золедроновой кислоты, следует развести в 100 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% глюкозы для внутривенной инфузии.

Пациентам с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести рекомендованные снижены дозы ЗолендроВиста.

Инструкция по приготовлению пониженных дозах:

Набрать соответствующий объем концентрата, как указано ниже:

- 4,4 мл соответствует 3,5 мг

- 4,1 мл соответствует 3,3 мг

- 3,8 мл соответствует 3 мг.

Необходимое количество жидкого концентрата следует развести в 100 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% глюкозы для внутривенной инфузии.

Перед введением ЗолендроВисты и после этого нужно обеспечить достаточную гидратацию пациента.

Дети

Безопасность и эффективность применения золедроновой кислоты детям не установлены.

Передозировка

Клинический опыт терапии острой передозировки золедроновой кислотой ограничен. Зафиксировано ошибочное применение золедроновой кислоты в дозе 48 мг. Пациенты, которым применяли препарат в дозе, превышающей рекомендованную, должны находиться под постоянным контролем, поскольку возможно нарушение функции почек (в т.ч. почечная недостаточность), изменение электролитного состава сыворотки (в т.ч. концентрация кальция, фосфатов и магния). При возникновении гипокальциемии показано проведение инфузии кальция глюконата по клиническим показаниям. Лечение симптоматическое.

Побочные реакции

В течение 3 дней после применения золедроновой кислоты обычно сообщали о гострофазных реакции, симптомы которых включали боль в костях, лихорадку, слабость, артралгии, миалгии, озноб и артрит с отеками суставов. Эти симптомы обычно исчезают в течение нескольких дней.

В случае применения золедроновой кислоты выявлены следующие важные побочные реакции:

нарушение функции почек, некроз челюсти, гострофазных реакции, гипокальциемия, нарушения зрения, фибрилляция предсердий, анафилаксия, интерстициальная болезнь легких.

Информация о частоте нежелательных реакций при применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг основывается главным образом на данных, полученных при

проведении длительной терапии. Нежелательные реакции, связанные с применением золедроновой кислоты, подобные тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов, и могут развиваться примерно в одной трети всех пациентов.

Информация о ниже указаны побочные реакции была собрана во время клинических исследований, преимущественно после длительного лечения золедроновой кислотой.

Побочные реакции классифицированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), иногда ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (нельзя оценить, исходя из имеющихся данных).

Со стороны системы крови и лимфатической системы:

часто - анемия

иногда - тромбоцитопения, лейкопения

редко - панцитопения.

Со стороны нервной системы:

часто - головная боль;

иногда - парестезии, головокружение, нарушения вкуса, гипестезия, гиперестезия, тремор, сонливость

очень редко - эпилептические припадки, гипостезия, оцепенение и тетания (вторичный к гипокальциемии).

Со стороны психики:

иногда - озабоченность, расстройства сна;

редко - спутанность сознания.

Со стороны органов зрения:

часто - конъюнктивиты;

иногда - помутнение зрения, склерит и воспаление глазницы;

редко - увеит;

очень редко - эписклерит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто - тошнота, рвота, анорексия;

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

Со стороны дыхательной системы:

иногда - одышка, кашель, Бронхоконстрикция;

редко - интерстициальная болезнь легких.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

иногда - зуд, сыпь (включая эритематозные и макулярные сыпь), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани:

часто - боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль

иногда - мышечные судороги, остеонекрозе челюсти;

очень редко - остеонекроз наружного слухового прохода (неблагоприятные реакции, типичные для бисфосфонатов) и других костей, включая бедренную кость и кости таза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

иногда - артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий, артериальная гипотензия, вызывает обмороки и циркуляторный коллапс;

редко - брадикардия, очень редко - аритмия (вторичная к гипокальциемии).

Со стороны почек и мочеполовой системы:

часто - почечные нарушения;

иногда - острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия

редко - приобретенный синдром Фанкони.

Со стороны иммунной системы:

иногда - реакции гиперчувствительности,

редко - ангионевротический отек.

Общие нарушения и реакции в месте применения препарата:

часто - лихорадка, гриппоподобный состояние (включая усталость, озноб, недомогание и приливы)

иногда - реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, припухлость, затвердение), астения, периферические отеки, боль в груди, увеличение массы тела, анафилактические реакции/шок, крапивница

редко - артриты и отеки суставов как симптомы острофазовой реакции.

Отклонение лабораторных показателей:

очень часто - гипофосфатемия;

часто - повышение уровня креатинина и мочевины в крови, гипокальциемия

иногда - гипомагниемия, гипокалиемия

редко - гиперкалиемия, гипернатриемия.

Нарушение функции почек

При применении золедроновой кислоты сообщали об ухудшении функции почек. На основании анализа данных по безопасности полученных в ходе регистрационных исследований золедроновой кислоты по предупреждению нежелательных явлений, связанных с поражением костной ткани у пациентов с распространенными злокачественными заболеваниями частота нарушений функции почек, которые считались связанными с золедроновой кислотой, была такой: множественная миелома - 3,2%, рак простаты - 3,1%, рак молочной железы - 4,3%, рак легких и другие солидные опухоли - 3,2%. Факторы, которые могут повышать риск нарушения функции почек, включают дегидратацию, предыдущее нарушение функции почек, многократные курсы лечения золедроновой кислоты или другими бисфосфонатами, а также одновременное применение других нефротоксических средств или сокращение рекомендованного времени инфузии. Зафиксированы случаи ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновения необходимости проведения гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг.

Остеонекроз челюсти

Случаи остеонекроза (в основном челюсти) зафиксировано преимущественно у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов имел проявления местной инфекции,

включая остеомиелит. Большинство случаев были связаны со стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба. Остеонекроз челюсти имеет много установленных факторов риска, в частности диагностирован рак, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, лучевая терапия, кортикостероиды) и сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекции, заболевания ротовой полости).

Хотя причинно-следственной связи не подтверждено, этим пациентам рекомендуется избегать инвазивных стоматологических процедур.

Фибрилляция предсердий

Зафиксировано эффективность и безопасность золедроновой кислоты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, общая частота развития фибрилляции предсердий составляла 2,5% в группе пациенток, получавших золедроновую кислоту в дозе 5 мг, и 1,9% в группе плацебо. Причина возникновения повышенной частоты развития фибрилляции предсердий неизвестна.

Острофазовые реакции

Эти нежелательные реакции включают лихорадку, миалгии, головная боль, боль в конечностях, тошнота, рвота, диарея и артралгию, а также артрит с ассоциированным опуханием суставов, которые могут проявиться в течение первых 3 дней после инфузии препарата. Указанную реакцию называют «гриппоподобному» синдромом, или синдромом «после получения препарата».

Атипичные переломы бедренной кости

В течение периода пострегистрационных применения редко сообщалось о таких реакциях, как острые подвертлюгови и диафизарные переломы бедренной кости (нежелательная реакция на бисфосфонаты).

Побочные реакции, обусловленные гипокальциемией

Гипокальциемия является важным идентифицированным риском при применении препарата по зарегистрированным показаниям. Данные клинических и постмаркетинговых исследований свидетельствуют о связи между терапией золедроновой кислотой, сообщениями о гипокальциемии и развитием вторичных сердечных аритмий. Кроме того, есть данные о связи между гипокальциемией и вторичными неврологическими реакциями, включая эпилептические припадки, гипостезия, оцепенение и тетании.

Срок годности

3 года.

После разведения с микробиологической точки зрения, препарат следует использовать немедленно.

Если препарат не был использован сразу, хранить в течение 24 часов при температуре 2-8 °С после вскрытия.

Охлажденный раствор должен быть доведен до комнатной температуры перед введением.

Условия хранения

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконе с резиновой пробкой и алюминиевой крышкой. По 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Синтон Хиспания, С.Л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. К/Кастелло, no1, Сант Бои где Льобрегат, Барселона, 08830, Испания.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).