

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

ЗОЛЕРИКС, 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 концентрата объемом 5 мл содержит 4 мг золедроновой кислоты (в виде моногидрата).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная жидкость.

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

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

Режим дозирования

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

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

При решении вопроса о лечении препаратом ЗОЛЕРИКС пациентов с метастазами в кости с

целью снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости, следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2–3 месяца после начала лечения препаратом.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями у взрослых и пациентов пожилого возраста

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы препарата не требуется, так как биодоступность, распределение и выведение препарата у пациентов разного возраста имеют сходный характер.

Пациенты с почечной недостаточностью

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями

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

Метастазы в кости солидных злокачественных опухолей и множественная миелома

Перед началом терапии препаратом у всех пациентов следует определить концентрацию креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина (КК).

Доза препарата ЗОЛЕРИКС зависит от исходного КК, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Не рекомендуется применение препарата у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин). Из клинических исследований золедроновой кислоты пациенты с концентрацией креатинина в сыворотке крови >265 мкмоль/л или $>3,0$ мг/дл были исключены.

Рекомендуемые дозы у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (значения КК 30–60 мл/мин) приведены ниже.

Исходное значение КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза препарата ЗОЛЕРИКС
>60	4,0 мг (5,0 мл концентрата)
50–60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40–49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30–39	3,0 мг (3,8 мл концентрата)

После начала терапии следует проводить определение концентрации креатинина в сыворотке крови перед введением каждой последующей дозы препарата. При выявлении нарушения функции почек очередное введение препарата ЗОЛЕРИКС 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 сыворотки крови от

нормы ($>1,4$ мг/дл) - увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови на 1 мг/дл.

Терапию препаратом ЗОЛЕРИКС возобновляют только после того, как концентрация креатинина в сыворотке крови достигает значений в пределах $\pm 10\%$ от исходной (см. раздел 4.4), в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Дети

Эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты у детей от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенное введение.

Препарат ЗОЛЕРИКС следует вводить внутривенно капельно в течение не менее 15 мин, не смешивая с другими препаратами.

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

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие рекомендации

Перед инфузией следует убедиться в адекватной гидратации пациента.

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

После введения золедроновой кислоты необходим постоянный контроль стандартных показателей метаболизма, связанных с гиперкальциемией, таких как содержание 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 лекарственных препаратов для восполнения электролитных нарушений. У пациентов с некорректированной гиперкальциемией, как правило, имеется нарушение функции почек, поэтому необходим тщательный контроль функции почек у пациентов данной категории.

Пациенты, получающие терапию золедроновой кислотой, не должны одновременно принимать другие препараты с тем же действующим веществом или любой другой бисфосфонат, поскольку совместное действие этих препаратов неизвестно.

Нарушение функции почек

Пациенты с гиперкальциемией, обусловленной злокачественными опухолями, и признаками ухудшения функции почек должны быть соответствующим образом обследованы с учетом того, превышает ли потенциальная польза от лечения золедроновой кислотой возможный риск.

При принятии решения о лечении пациентов с метастазами в костях для профилактики

костных осложнений следует учитывать, что эффект терапии наступает через 2-3 месяца.

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, применение нефротоксических лекарственных препаратов. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования нарушения функции почек вплоть до возникновения почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг.

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

Следует проводить определение концентрации креатинина сыворотки крови перед каждым введением препарата. У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени с метастазами солидных злокачественных опухолей в кости и множественной миеломой рекомендуется применение более низкой стартовой дозы препарата (см. раздел 4.2). При выявлении признаков нарушения функции почек на фоне терапии золедроновой кислотой лечение следует возобновлять только после того, как концентрация креатинина достигает значений в пределах $\pm 10\%$ от исходной величины (см. раздел 4.2). Лечение золедроновой кислотой может быть возобновлено в той же дозе, которая была назначена до прерывания лечения.

С учетом потенциального воздействия золедроновой кислоты на функцию почек, отсутствия данных по клинической безопасности у пациентов с исходной тяжелой почечной недостаточностью (в клинических испытаниях определяемой как сыворотка креатинина ≥ 400 мкмоль/л или $\geq 4,5$ мг/дл для пациентов с гиперкальциемией, обусловленной злокачественными опухолями, и ≥ 265 мкмоль/л или $\geq 3,0$ мг/дл для пациентов с метастазами в костях при злокачественных солидных опухолях соответственно), а также ограниченных фармакокинетических данных у таких пациентов (клиренс креатинина < 30 мл/мин), применение золедроновой кислоты у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.

Печеночная недостаточность

Поскольку имеются лишь ограниченные клинические данные по пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью для этой категории пациентов невозможно дать какие-либо конкретные рекомендации.

Остеонекроз

Остеонекроз челюсти

В клинических исследованиях были описаны нечастые случаи остеонекроза челюсти у пациентов, получающих золедроновую кислоту. Пострегистрационный опыт применения и опубликованные литературные данные свидетельствуют о более высокой частоте остеонекроза челюсти в зависимости от типа опухолевого процесса (распространенный рак молочной железы, множественная миелома). В исследовании было продемонстрировано, что частота развития остеонекроза челюсти была выше у пациентов с миеломой по сравнению с пациентами с другими типами новообразований.

Начало лечения или новый курс лечения должен быть отложен в случае наличия у пациентов открытых повреждений мягких тканей в полости рта, за исключением случаев, требующих незамедлительной медицинской помощи. Перед применением бисфосфонатов у пациентов

следует провести стоматологическое обследование и выполнить необходимые профилактические процедуры, при назначении пациентам с факторами риска необходимо выполнить индивидуальную оценку пользы и рисков.

Следующие факторы риска следует принять во внимание при оценке индивидуального риска развития остеонекроза челюсти у пациента:

- активность бисфосфоната (более высокий риск для сильнодействующих соединений), путь введения (более высокий риск связан с парентеральным введением) и кумулятивной дозой бисфосфонатов;
- наличие злокачественного новообразования, сопутствующие состояния (такие как анемия, коагулопатии, инфекция), курение;
- сопутствующая терапия: химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза (см. раздел 4.5), лучевая терапия области шеи и головы, кортикостероиды;
- наличие стоматологических заболеваний в анамнезе, ненадлежащая гигиена полости рта, заболевания пародонта, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зуба) и неудовлетворительная фиксация зубных протезов.

Всем пациентам необходимо настоятельно рекомендовать соблюдать гигиену полости рта, проходить плановые стоматологические осмотры, и незамедлительно сообщать обо всех симптомах в полости рта, таких как подвижность зубов, боль или отек, незаживающие язвы или выделения в процессе лечения золедроновой кислотой. Во время лечения следует по возможности избегать стоматологических инвазивных вмешательств, в особенности незадолго до введения золедроновой кислоты, выполнение данных вмешательств может осуществляться только после тщательного анализа. У пациентов с остеонекрозом челюсти, возникшим на фоне терапии бисфосфонатами, проведение инвазивного стоматологического вмешательства может способствовать ухудшению состояния. В отношении пациентов, которым требуется проведение стоматологической процедуры, нет данных, что прерывание лечения бисфосфонатами перед проведением стоматологического вмешательства снижает риск остеонекроза челюсти.

Лечение пациентов, у которых развился остеонекроз челюсти, должно проводиться при непосредственном взаимодействии между лечащим врачом и стоматологом или лицевым хирургом, который имеет опыт лечения остеонекроза челюсти. Следует рассмотреть временное прерывание терапии золедроновой кислоты до разрешения состояния, а также минимизировать воздействие иных факторов риска.

Остеонекроз других анатомических локализаций

Описан случай остеонекроза наружного слухового канала при применении бисфосфонатов, в основном в связи с длительной терапией. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового канала включают применение кортикостероидов, химиотерапии и/или локальные факторы риска, такие как инфекция или травма. Следует оценить риск развития остеонекроза наружного слухового канала при появлении у пациента, получающего терапию бисфосфонатами, симптомов со стороны органов слуха, включая хроническую инфекцию. Кроме того, имеются единичные сообщения об остеонекрозе иной локализации, включая тазобедренный сустав и бедренную кость, преимущественно у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших лечение золедроновой кислотой.

Скелетно-мышечная боль

В пострегистрационном периоде сообщалось о нечастых случаях развития сильной и, в некоторых случаях, ограничивающей трудоспособность боли в костях, суставах и мышцах на фоне лечения бисфосфонатами, к которым относится и золедроновая кислота. Указанные симптомы развивались в течение периода от одного дня до нескольких месяцев после начала

лечения. После прекращения лечения у большинства пациентов отмечено разрешение симптомов. У нескольких пациентов симптомы повторялись при возобновлении терапии золедроновой кислотой или другим бисфосфонатом.

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 контралатеральной бедренной кости. Сообщалось также о медленном заживлении (срастании) этих переломов. 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.

Гипокальциемия

В клинической практике сообщалось о развитии гипокальциемии у пациентов, получающих лечение золедроновой кислотой. В случае развития тяжелой гипокальциемии отмечалось развитие сердечной аритмии и нежелательных явлений со стороны нервной системы (конвульсии, гипестезия и тетания). Сообщалось о случаях тяжелой гипокальциемии, требующей госпитализации. В некоторых случаях гипокальциемия может представлять угрозу для жизни.

Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты одновременно с другими лекарственными препаратами, способными вызывать гипокальциемию, поскольку это может привести к синергическому взаимодействию и развитию гипокальциемии тяжелой степени. Перед началом терапии золедроновой кислотой следует определить уровень кальция в сыворотке крови и скорректировать гипокальциемию. Пациенты должны получать адекватное восполнение препаратами кальция и витамин D.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на разовую дозу, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В клинических исследованиях при одновременном применении с золедроновой кислотой других часто применяемых лекарственных препаратов (противоопухолевые средства, диуретики, антибиотики, анальгетики) каких-либо клинически значимых взаимодействий не

отмечено.

Золедроновая кислота не проявляет заметного связывания с белками плазмы и не ингибирует человеческий цитохром P450 *in vitro*, однако официальных клинических исследований взаимодействия не проводилось.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов с аминокликозидами, кальцитонином и «петлевыми» диуретиками, поскольку одновременное действие этих препаратов проявляется увеличением продолжительности низкого содержания кальция в плазме крови (см. раздел 4.4).

Осторожность необходима при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием. Следует обращать внимание на возможность развития во время лечения гипомagneмии.

При комбинированном применении золедроновой кислоты с талидомидом у пациентов с множественной миеломой может быть повышен риск развития нарушения функции почек. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами ангиогенеза в связи с повышением частоты случаев развития некроза челюсти.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет данных о применении препарата во время беременности у человека. В исследованиях у животных наблюдалось токсическое действие на репродуктивную функцию. Потенциальный риск для людей неизвестен. Препарат ЗОЛЕРИКС не следует применять во время беременности. Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо предупреждать о необходимости применять надежные методы контрацепции во время лечения препаратом ЗОЛЕРИКС.

Лактация

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

Фертильность

В исследованиях на крысах оценивался потенциал неблагоприятного воздействия на фертильность родительского и F1 поколения. Исследования продемонстрировали более выраженный фармакологический эффект, предположительно обусловленный ингибированием метаболизма скелетного кальция данным соединением, что привело к развитию предродовой гипокальциемии, классового эффекта бисфосфонатов, дистонии плода и раннему прекращению исследования. Результаты исследования не позволяют однозначно утверждать о влиянии золедроновой кислоты на фертильность у людей.

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

Нежелательные реакции, такие как головокружение и сонливость, могут повлиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами, поэтому следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты одновременно с вождением и работой с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В течение трех дней после применения золедроновой кислоты часто сообщалось о возникновении симптомов острой фазы: боль в костях, повышение температуры тела, усталость, артралгия, миалгия, озноб и артрит с последующей отечностью в области суставов; обычно симптомы разрешались в течение нескольких дней (см. описание отдельных нежелательных реакций).

Ниже перечислены важные идентифицированные риски, связанные с применением золедроновой кислоты по зарегистрированным показаниям: нарушение функции почек, остеонекроз челюсти, реакция в острой фазе, гипокальциемия, фибрилляция предсердий, анафилаксия, интерстициальная болезнь легких. Частоты возникновения каждого из этих идентифицированных рисков представлены ниже в таблице 1.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органными классами 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 ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
<i>часто</i>	анемия
<i>нечасто</i>	тромбоцитопения, лейкопения
<i>редко</i>	панцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
<i>нечасто</i>	реакция гиперчувствительности
<i>редко</i>	ангионевротический отек
<i>Психические нарушения</i>	
<i>нечасто</i>	чувство тревоги, нарушение сна
<i>редко</i>	спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
<i>часто</i>	головная боль
<i>нечасто</i>	головокружение, парестезия, дисгевзия, гипестезия, гиперестезия, тремор, сомнолентность
<i>очень редко</i>	конвульсии, гипестезия и тетания (развивающиеся вследствие гипокальциемии)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
<i>часто</i>	конъюнктивит
<i>нечасто</i>	помутнение поля зрения, склерит и воспаление глазницы
<i>редко</i>	увеит
<i>очень редко</i>	эписклерит
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
<i>нечасто</i>	гипертензия, гипотензия, фибрилляция предсердий, гипотензия, приводящая к синкопе или сосудистому коллапсу
<i>редко</i>	брадикардия, сердечная аритмия (развивающаяся вследствие гипокальциемии)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>нечасто</i>	одышка, кашель, бронхokonстрикция
<i>редко</i>	интерстициальная болезнь легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>часто</i>	тошнота, рвота, снижение аппетита
<i>нечасто</i>	диарея, запор, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>нечасто</i>	зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную), повышенная потливость
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
<i>часто</i>	боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль
<i>нечасто</i>	мышечные спазмы, остеонекроз челюсти
<i>очень редко</i>	остеонекроз наружного слухового прохода (класс-специфичная нежелательная реакция бисфосфонатов) и других локализаций, включая бедренную кость и тазобедренный сустав
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
<i>часто</i>	нарушение функции почек
<i>нечасто</i>	острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия
<i>редко</i>	приобретенный синдром Фанкони
<i>частота неизвестна</i>	тубулоинтерстициальный нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>часто</i>	повышение температуры тела, гриппоподобный синдром (включая усталость, озноб, недомогание и приливы крови)
<i>нечасто</i>	астения, периферический отек, реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, отечность, уплотнение), боль в грудной клетке, увеличение массы тела, анафилактическая реакция/шок, крапивница
<i>редко</i>	артрит и отечность в области сустава как симптом реакции в острой фазе
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>очень часто</i>	гипофосфатемия
<i>часто</i>	повышение уровня креатинина и мочевины в крови, гипокальциемия
<i>нечасто</i>	гипомагниемия, гипокалиемия
<i>редко</i>	гиперкалиемия, гипернатриемия

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты ассоциировалось с развитием нарушения функции почек. При применении препарата в клинических исследованиях с целью профилактики осложнений

со стороны скелета у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костей частота возникновения нарушения функции почек, связанного с применением препарата, распределена следующим образом: множественная миелома (3,2 %), рак простаты (3,1 %), рак молочной железы (4,3 %), рак легкого 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 нефротоксических препаратов или введение препарата в течение меньшего, чем рекомендуемый, периода инфузии. Отмечено ухудшение функции почек, прогрессирование нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости проведения гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы 4 мг золедроновой кислоты (см. раздел 4.4).

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти, преимущественно у онкологических пациентов, получавших лекарственные препараты, ингибирующие резорбцию костной ткани, такие как золедроновая кислота (см. раздел 4.4). Многие из этих пациентов одновременно получали химиотерапию и глюкокортикостероиды, а также имели признаки местного инфекционного процесса, включая остеомиелит. В большинстве случаев речь идет о пациентах с онкологическими заболеваниями после экстракции зуба и других стоматологических оперативных вмешательств.

Фибрилляция предсердий

В одном 3-летнем рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, оценивавшем эффективность и безопасность золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год по сравнению с плацебо при лечении постменопаузального остеопороза, общая частота развития фибрилляции предсердий составляла 2,5 % (96 человек из 3862) по сравнению с 1,9 % (75 из 3852) в группе плацебо. Частота развития фибрилляции предсердий, сопровождающейся тяжелыми гемодинамическими нарушениями, составляла 1,3 % (51 из 3862) и 0,6 % (22 из 3852) для золедроновой кислоты и плацебо соответственно. Подобный дисбаланс не отмечался в других клинических исследованиях золедроновой кислоты при применении в дозе 4 мг один раз в 3–4 недели у пациентов с онкологическими заболеваниями. Причина повышения частоты развития фибрилляции предсердий на фоне терапии золедроновой кислотой у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в данном исследовании не установлена.

Реакция в острой фазе

Данная нежелательная реакция представляет собой комплекс симптомов: повышение температуры тела, миалгия, головная боль, боль в конечности, тошнота, рвота, диарея, артралгия и артрит с последующей отеком в области сустава. Реакция обычно начинается в интервале ≤ 3 дня после инфузии золедроновой кислоты и также упоминается с использованием терминов «гриппоподобные» или «постдозовые» симптомы.

Атипичные переломы бедренной кости

В ходе пострегистрационного применения сообщалось о следующих нежелательных реакциях (с частотой *редко*): атипичные субтрохантеральные и диафизарные переломы бедренной кости (класс-специфичная нежелательная реакция бисфосфонатов).

Нежелательные реакции, связанные с гипокальциемией

Гипокальциемия является важным идентифицированным риском при применении золедроновой кислоты по зарегистрированным показаниям. На основании анализа данных клинических исследований и пострегистрационных случаев имеются достаточные доказательства связи между терапией золедроновой кислотой, зарегистрированными

случаями гипокальциемии и вторичным развитием сердечных аритмий. Кроме того, существуют доказательства связи между гипокальциемией и вторичными неврологическими нарушениями, зарегистрированными в этих случаях, включая: конвульсии, гипестезию и тетанию.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинический опыт острой передозировки золедроновой кислоты ограничен. Сообщалось об ошибочном введении доз до 48 мг золедроновой кислоты по ошибке.

Лечение

Пациент, получивший дозу препарата, превышающую рекомендованную, должен находиться под постоянным наблюдением, поскольку отмечались случаи нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) и отклонений от нормы уровня электролитов в сыворотке (включая кальций, фосфор и магний). В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболевания костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей; бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA08

Механизм действия

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

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование остеокластов, до сих пор остается невыясненным.

Фармакодинамические эффекты

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. В доклинических исследованиях были продемонстрированы следующие свойства:

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 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 золедроновой кислоты характеризуется снижением концентрации кальция в сыворотке крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации концентрации 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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.

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 плазме крови быстро увеличивается, достигая максимальной концентрации ($C_{\max}$) в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10 % после 4 часов и на менее чем 1 % от $C_{\max}$ через 24 часа с последовательно пролонгированным 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 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 неизменном виде. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 человека и не подвергается биотрансформации, что позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Элиминация

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодами полувыведения ($T_{1/2}$) 0,24 ч и 1,87 ч, и длительная фаза с конечным $T_{1/2}$, 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 препарата в основном связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению 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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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

Данные фармакокинетики препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) ограничены.

Печеночная недостаточность

Нет данных, описывающих фармакокинетику золедроновой кислоты у пациентов с нарушением функции печени. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 человека и не подвергается

биотрансформации. В исследованиях у животных менее 3 % введенной дозы обнаруживалось в фекалиях. Вышесказанное позволяет предположить, что состояние функции печени существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

маннитол

натрия цитрата дигидрат

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Разведенный раствор золедроновой кислоты нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера лактат.

При использовании для введения золедроновой кислоты стеклянных флаконов, инфузионных систем и мешков разных типов, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно заполненных 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы) каких-либо признаков несовместимости с препаратом не обнаружено.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор следует вводить непосредственно после приготовления. Готовый раствор можно хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C не более чем 24 часа. Перед введением раствор следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры.

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

Неиспользованный раствор препарата ЗОЛЕРИКС, оставшийся во флаконе, применять нельзя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, закупоренный бромбутиловой резиновой пробкой с обкаткой

SPC.008.1.EAEU.03.02

алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с листком-вкладышем помещают в пачку из картона, или по 1 или 5 флаконов в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

При подготовке и проведении инфузии следует соблюдать правила асептики. Перед введением препарата ЗОЛЕРИКС следует визуально оценить качество и цвет раствора. Препарат нельзя применять при изменении цвета или появлении не растворившихся видимых частиц.

Перед инфузией препарат следует дополнительно растворить в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Приготовленный раствор препарата ЗОЛЕРИКС необходимо вводить с использованием отдельной системы для внутривенных инфузий.

Инструкция по утилизации

Неиспользуемый препарат или его отходы должны быть утилизированы согласно требованиям национального законодательства.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

ЛП-№(005763)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ЗОЛЕРИКС доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC