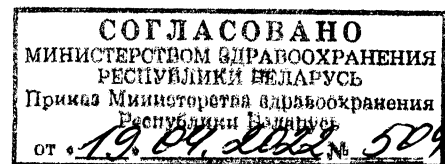


НД РЕ
18745-2018



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БЕЛКЛАСТА, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 5 мг.

Международное непатентованное наименование

Zoledronic acid.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество золедроновая кислота (в виде золедроновой кислоты моногидрата) – 5 мг.

• Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Порошок или пористая масса белого цвета. Гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение остеопороза

- у женщин в постклимактерическом периоде
- у взрослых мужчин

при повышенном риске переломов, в том числе при недавнем переломе шейки бедра.

Лечение остеопороза, связанное с длительной системной терапией глюкокортикоидами

- у женщин в постклимактерическом периоде
- у взрослых мужчин

при повышенном риске перелома.

Лечение костной болезни Педжета у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед введением препарата БЕЛКЛАСТА следует обеспечить адекватную гидратацию пациентов. Это особенно важно для пожилых пациентов (≥ 65 лет) и пациентов, получающих терапию диуретиками.

При терапии препаратом БЕЛКЛАСТА рекомендуется надлежащее поступление кальция и витамина D в организм.

Остеопороз

Для лечения постклимактерического остеопороза, остеопороза у мужчин и лечения остеопороза, связанного с долгосрочной системной терапией глюкокортикоидами, рекомендуемая доза препарата – однократная внутривенная инфузия 5 мг БЕЛКЛАСТА, которую вводят один раз в год.

Оптимальная продолжительность лечения бисфосфонатом при остеопорозе не установлена.

Необходимость постоянного лечения следует периодически пересматривать на основе пользы и потенциального риска применения БЕЛКЛАСТА на основе индивидуального

подхода к пациенту, особенно после 5 или более лет использования.

У пациентов с недавним переломом шейки бедра рекомендуется назначать инфузию БЕЛКЛАСТА по крайней мере через две недели после восстановительного вмешательства по поводу перелома (см. раздел 5.1). У пациентов с недавним переломом шейки бедра перед первой инфузией БЕЛКЛАСТА рекомендуется нагрузочная доза от 50 000 до 125 000 ЕД витамина D, назначаемого перорально или внутримышечно.

Болезнь Педжета

Для лечения болезни Педжета препарат БЕЛКЛАСТА должен назначать только врач, имеющий опыт лечения костной болезни Педжета. Рекомендуемая доза – однократная внутривенная инфузия 5 мг БЕЛКЛАСТА. Пациентам с болезнью Педжета настоятельно рекомендуется получение адекватного дополнительного количества кальция, соответствующего, по меньшей мере, 500 мг элементарного кальция 2 раза в сутки в течение не менее 10 суток после введения препарата БЕЛКЛАСТА (см. раздел 4.4).

Повторное лечение болезни Педжета: после первичного лечения препаратом БЕЛКЛАСТА болезни Педжета у большинства пациентов наблюдается длительный период ремиссии. Повторное лечение у пациентов с рецидивом представляет собой дополнительное внутривенное введение 5 мг БЕЛКЛАСТА с интервалом в один год или более от первого введения. Имеются ограниченные данные о повторной терапии болезни Педжета (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Противопоказано применение препарата БЕЛКЛАСТА у пациентов с клиренсом креатинина < 35 мл/мин (см. разделы 4.3 и 4.4).

Коррекция дозы не требуется для пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пожилые люди (≥ 65 лет)

Коррекция дозы не требуется, поскольку не наблюдается различий в биодоступности, распределении и выведении препарата у пациентов пожилого возраста и молодых пациентов.

Дети

Не следует применять препарат БЕЛКЛАСТА у детей и подростков до 18 лет. Данные о применении препарата у детей до 5 лет отсутствуют. Доступные в настоящее время данные о применении препарата у детей в возрасте от 5 до 17 лет представлены в разделе 5.1.

Способ введения

Для внутривенного введения.

Раствор препарата БЕЛКЛАСТА вводят через инфузионную систему с постоянной скоростью инфузии. Время инфузии должно составлять не менее 15 минут.

Правила приготовления и применения раствора для инфузий представлены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу, бисфосфонатам или к какому-либо компоненту препарата (см. раздел 6.1);
- гипокальцемия (см. раздел 4.4);
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 35 мл/мин) (см. раздел 4.4);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение функции почек

Использование БЕЛКЛАСТА у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <35 мл/мин) противопоказано из-за повышенного риска развития почечной недостаточности в этой популяции.

Почечная недостаточность наблюдалась после введения золедроновой кислоты (см. раздел 4.8), особенно у пациентов с ранее существовавшей почечной дисфункцией или другими рисками, включая пожилой возраст, сопутствующий прием нефротоксических препаратов, сопутствующую терапию диуретиками (см. раздел 4.5) или дегидратацию. Нарушение функции почек наблюдалось после однократного введения препарата. В редких случаях у пациентов с нарушениями функции почек или с любым из перечисленных выше факторов риска наблюдалась почечная недостаточность, требующая проведение диализа или повлекшая летальный исход.

Следующие меры предосторожности должны быть приняты во внимание, чтобы свести к минимуму риск развития нежелательных реакций со стороны почек:

- клиренс креатинина следует рассчитывать на основе фактической массы тела с использованием формулы Кокрофта-Гаулта перед каждым введением дозы препарата БЕЛКЛАСТА;
- временное увеличение сывороточного креатинина может быть выше у пациентов с изначальными нарушениями функции почек;
- следует рассмотреть возможность проведения мониторинг клиренса креатинина у пациентов с повышенным риском развития нарушений функций почек;
- препарат БЕЛКЛАСТА следует использовать с осторожностью при сопутствующем применении других лекарственных препаратов, которые могут влиять на функцию почек (см. раздел 4.5);
- у пациентов, особенно пожилых пациентов и получающих терапию диуретиками, должна быть обеспечена надлежащая гидратация до введения препарата БЕЛКЛАСТА;
- однократная доза препарата БЕЛКЛАСТА не должна превышать 5 мг, а продолжительность инфузии должна составлять не менее 15 минут (см. раздел 4.2).

Гипокальциемия

При наличии гипокальциемии необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D до начала терапии с БЕЛКЛАСТА (см. раздел 4.3). Также необходимо провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, уменьшение функции паращитовидной железы, нарушение абсорбции кальция в кишечнике). Врач должен тщательным образом контролировать состояние этих пациентов.

Повышенная резорбция костей является характерным признаком болезни Педжета. Из-за быстрого наступления эффекта золедроновой кислоты на костный обмен в течение первых 10 дней после инфузии препарата БЕЛКЛАСТА возможно развитие транзиторной гипокальциемии, иногда симптоматической (см. раздел 4.8).

На фоне назначения препарата БЕЛКЛАСТА рекомендуется прием достаточной дозы кальция и витамина D. Кроме того, пациентам с болезнью Педжета настоятельно рекомендуется принимать адекватную дозу препарата кальция, соответствующую не менее 500 мг элементарного кальция 2 раза в сутки, как минимум в течение первых 10 дней после введения препарата БЕЛКЛАСТА (см. раздел 4.2).

Пациентов следует информировать о симптомах гипокальциемии и проводить адекватный клинический мониторинг в период риска. У пациентов с болезнью Педжета рекомендуется измерять уровень кальция в сыворотке перед введением препарата БЕЛКЛАСТА.

У пациентов, принимающих бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту, нечасто сообщалось о случаях развития сильной и иногда приводящей к потере трудоспособности боли в костях, суставах и/или мышцах (см. раздел 4.8).

Остеонекроз челюсти

В постмаркетинговом периоде сообщалось об остеонекрозе челюсти у пациентов, которые проходили курс лечения золедроновой кислотой при остеопорозе (см. раздел 4.8).

Начало лечения или проведение очередного курса лечения должно быть отложено у пациентов с неизлеченными открытыми повреждениями мягких тканей ротовой полости. Пациентам с сопутствующими факторами риска до начала лечения препаратом БЕЛКЛАСТА рекомендуется стоматологическое обследование с проведением надлежащей стоматологической профилактики и индивидуальной оценкой факторов риска.

При оценке индивидуального риска развития остеонекроза у пациента следует учитывать следующее:

- активность лекарственного препарата, которое ингибирует костную резорбцию (повышенный риск для высокоактивных веществ), способ введения (повышенный риск для парентерального введения) и кумулятивная доза препаратов, влияющих на костную резорбцию;
- диагностированный рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекции), курение;
- сопутствующая терапия: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия шеи и головы;
- недостаточная гигиена полости рта, заболевания пародонта, плохо подогнанные зубные протезы, стоматологические заболевания в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зуба).

Все пациенты должны быть проинформированы о необходимости поддержания хорошей гигиены полости рта и прохождения регулярных осмотров у стоматолога. Они должны немедленно сообщать о появлении во время лечения препаратом БЕЛКЛАСТА любых симптомов со стороны ротовой полости, таких как подвижность зубов, боль, припухлость, незаживающие язвочки или выделения. Во время лечения необходимые инвазивные стоматологические процедуры следует выполнять с осторожностью, и избегать их проведения в непосредственной близости по времени от инфузии золедроновой кислоты.

План лечения пациентов, у которых развивается остеонекроз челюсти, должен быть разработан совместно лечащим врачом и хирургом-стоматологом с опытом лечения остеонекроза челюсти. Следует рассмотреть возможность временного прекращения терапии золедроновой кислотой до тех пор, пока состояние не улучшится и, по возможности, не будут устранены сопутствующие факторы риска.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Сообщалось об остеонекрозе наружного слухового канала при долгосрочной терапии бисфосфонатами. Возможные факторы риска для остеонекроза наружного слухового канала включают использование стероидов и химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Возможность остеонекроза наружного слухового прохода следует рассматривать у пациентов, получающих бисфосфонаты, с хроническими инфекциями уха.

Атипичные переломы бедренной кости

Сообщалось об атипичных подвертельных переломах и переломах диафиза бедренной кости, прежде всего, у пациентов, находившихся на длительном лечении бисфосфонатами. Поперечные или короткие косые переломы могут возникнуть в любом участке бедренной кости, начиная с точки непосредственно чуть ниже малого вертела и чуть выше надмышечкового расширения. Эти переломы могут возникать в результате минимального травматического воздействия или даже без него, и у некоторых пациентов еще за несколько недель или месяцев до развития полного перелома бедренной кости может возникать чувство боли в области тазобедренного сустава или в паховой области. Переломы часто являются двусторонними; следовательно, у пациентов, получающих

терапию бисфосфонатами и у которых возник перелом диафиза бедренной кости, необходимо проводить оценку также и противоположной бедренной кости. Сообщалось также о плохом заживлении этих переломов. У пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости, ориентируясь на индивидуальную оценку пользы и риска, следует рассмотреть возможность прекращения терапии бисфосфонатами, пока не будет выполнено достаточное уточняющее обследование данного пациента.

Во время курса бисфосфоната пациентам следует рекомендовать сообщать о любых болях в области бедра или паха. При этом каждого пациента, у которого возникают такие симптомы, необходимо обследовать на предмет возможного возникновения перелома бедренной кости.

Острофазные реакции

Наблюдались острофазные реакции или реакции после введения препарата, такие как лихорадка, миалгия, гриппоподобные симптомы, артралгия и головная боль, большинство из которых развивались в течение первых трех дней после введения препарата БЕЛКЛАСТА.

Острофазные реакции иногда могут быть серьезными или продолжительными. Частоту развития реакций после введения препарата можно снизить путем приема парацетамола или ибупрофена вскоре после введения золедроновой кислоты. Также рекомендуется отложить лечение, если пациент клинически нестабилен из-за острого заболевания и острофазные реакции могут быть проблематичными (см. раздел 4.8).

Общие нарушения

Другие препараты, содержащие золедроновую кислоту в качестве активного вещества, применяются по онкологическим показаниям. Пациенты, получающие золедроновую кислоту, не должны одновременно принимать бисфосфонаты, поскольку комбинированные эффекты этих препаратов неизвестны.

БЕЛКЛАСТА содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, то есть препарат является практически свободным от натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальные исследования взаимодействия лекарственных препаратов с золедроновой кислотой не проводились. Золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму и не влияет на ферменты цитохрома P450 человека *in vitro* (см. раздел 5.2). Золедроновая кислота связывается с белками плазмы в незначительном количестве (связывание составляет приблизительно 43-55%), поэтому взаимодействия, происходящие в результате замещения лекарственных препаратов с высокой степенью связывания с белком, маловероятны.

Золедроновая кислота выводится из организма путем почечной экскреции. Следует соблюдать осторожность при применении золедроновой кислоты в сочетании с препаратами, которые могут в значительной степени влиять на функцию почек (например, аминогликозидами или диуретиками, которые могут вызывать дегидратацию) (см. раздел 4.4).

У пациентов с почечной недостаточностью может увеличиться системная экспозиция сопутствующих лекарственных препаратов, которые в основном выводятся из организма почками.

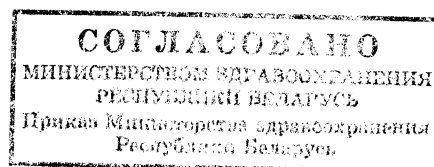
Несовместимость

БЕЛКЛАСТА, раствор для инфузии нельзя смешивать с растворами, которые содержат ионы кальция и другие бивалентные катионы.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Применение препарата БЕЛКЛАСТА у женщин детородного возраста не рекомендуется.



Беременность

БЕЛКЛАСТА противопоказана во время беременности (см. раздел 4.3). Адекватные данные о применении золедроновой кислоты у беременных отсутствуют. Исследования на крысах продемонстрировали токсическое влияние на репродуктивную функцию, в том числе врожденные пороки (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Грудное вскармливание

БЕЛКЛАСТА противопоказана при грудном вскармливании (см. раздел 4.3). Информация о проникновении препарата БЕЛКЛАСТА в женское молоко отсутствует.

Фертильность

Влияние золедроновой кислоты на фертильность изучали на крысах (на родительских особях и особях первого поколения). В исследованиях наблюдали усиленное фармакологическое влияние, предположительно связанное со способностью препарата угнетать мобилизацию кальция из костей, что привело к перинатальной гипокальциемии (эффект класса препаратов бисфосфонатов), дистонии и преждевременному прекращению исследования. Таким образом, эти результаты не позволили точно установить определенное влияние золедроновой кислоты на фертильность у человека.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Такие нежелательные реакции, как головокружение, могут отрицательно повлиять на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий процент пациентов, у которых отмечались нежелательные реакции, составил 44,7%, 16,7% и 10,2% после первой, второй и третьей инфузий соответственно. Отдельные нежелательные реакции после первой инфузии возникали со следующей частотой: пирексия (17,1%), миалгия (7,8%), гриппоподобные симптомы (6,7%), артралгия (4,8%) и головная боль (5,1%), см. острофазные реакции ниже.

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции в таблице 1 представлены в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания тяжести.

Таблица 1.

Системы и органы	Частота	Нежелательные реакции
инфекции и инвазии	нечасто	грипп, ринофарингит
нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нечасто	анемия
нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна**	реакции гиперчувствительности, включая редкие случаи бронхоспазма, крапивницы, ангионевротического отека и очень редкие случаи анафилактической реакции/шока
нарушения метаболизма	часто	гипокальциемия*

1874Б-2018

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ОЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Принят Министерством здравоохранения
 Республики Беларусь

и питания	нечасто редко	снижение аппетита гипофосфатемия
психические нарушения	нечасто	бессонница
нарушения со стороны нервной системы	часто нечасто	головная боль, головокружение летаргия, парестезия, сонливость, тремор, обморок, дисгезия
нарушения со стороны органа зрения	часто нечасто редко частота неизвестна**	гиперемия глаз конъюнктивит, боль в глазах увеит, эписклерит, ирит склерит и воспаление глазницы
нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нечасто	вертиго
нарушения со стороны сердца	часто нечасто	фибрилляция предсердий сердцебиение
нарушения со стороны сосудов	нечасто частота неизвестна**	гипертензия, гиперемия гипотензия (у некоторых пациентов были фоновые факторы риска)
нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	кашель, одышка
желудочно-кишечные нарушения	часто нечасто	тошнота, рвота, диарея диспепсия, боль в верхних отделах живота, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, запор, сухость во рту, эзофагит, зубная боль, гастрит [#]
нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	сыпь, гипергидроз, зуд, эритема
нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто нечасто редко очень редко частота неизвестна**	миалгия, артралгия, боль в костях, боль в спине, боль в конечностях боль в шее, скованность костно- мышечной системы, отечность суставов, мышечные спазмы, боль в плече, мышечно-скелетная боль в груди, мышечно-скелетная боль, скованность суставов, артрит, мышечная слабость атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости† (нежелательная реакция класса препаратов бисфосфонатов) остеонекроз наружного слухового прохода (нежелательная реакция класса препаратов бисфосфонатов) остеонекроз челюсти (см. разделы 4.4, 4.8)

нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто частота неизвестна**	повышение уровня креатинина в крови, поллакиурия, протеинурия почечная недостаточность. Сообщалось о редких случаях почечной недостаточности, требующих диализа, и редких случаях с летальным исходом у пациентов с ранее существовавшей почечной дисфункцией или другими факторами риска, такими как пожилой возраст, сопутствующий прием нефротоксических лекарственных препаратов, сопутствующая диуретическая терапия или дегидратация в постинфузионный период (см. разделы 4.4, 4.8)
общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто часто нечасто частота неизвестна**	пирексия гриппоподобные симптомы, озноб, утомляемость, астения, боль, недомогание, реакции в месте введения периферические отеки, жажда, острофазные реакции, некардиальная боль в грудной клетке дегидратация как вторичный симптом острофазных реакций (такие реакции после введения препарата как пирексия, рвота и диарея)
лабораторные и инструментальные данные	часто нечасто	повышение уровня С-реактивного белка снижение уровня кальция в крови

Наблюдается у пациентов, одновременно принимающих глюкокортикостероиды.

* Часто встречается только при болезни Педжета.

** Данные постмаркетингового отчетов. Частоту нельзя оценивать по имеющимся данным.

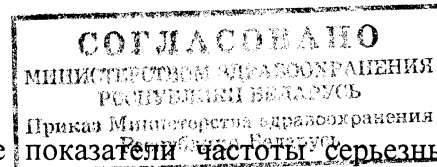
† Опыт постмаркетингового применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Фибрилляция предсердий

В исследовании HORIZON – базовое исследование переломов (Pivotal Fracture Trial, PFT) (см. раздел 5.1), общая частота фибрилляции предсердий составляла 2,5% (96 из 3 862) и 1,9% (75 из 3 852) у пациентов, получавших соответственно золедроновую кислоту и плацебо. У пациентов, получавших золедроновую кислоту, частота серьезных нежелательных явлений в виде фибрилляции предсердий была выше (1,3%, т.е. у 51 из 3 862), чем у пациентов, получавших плацебо (0,6%, т.е. у 22 из 3 852). Механизм, за счет которого повышалась частота случаев фибрилляции предсердий, неизвестен. В исследовании остеопороза (PFT, HORIZON – исследование рецидивирующих переломов – Recurrent Fracture Trial, RFT) совокупные показатели частоты нежелательных явлений в виде фибрилляции предсердий в группе золедроновой кислоты и группе плацебо были

1874Б-2018



сравнимы (2,6% и 2,1% соответственно). Совокупные нежелательных явлений в виде фибрилляции предсердий в группе золедроновой кислоты и группе плацебо составляли, соответственно, 1,3% и 0,8%.

Эффект класса препаратов

Почечная недостаточность

При внутривенном введении золедроновой кислоты наблюдались случаи нарушения функции почек (например, повышение уровня креатинина сыворотки крови) и редко – острая почечная недостаточность. Нарушение функции почек наблюдалось на фоне применения золедроновой кислоты, особенно у пациентов с патологией почек в анамнезе или дополнительными факторами риска (например, пожилой возраст, онкологические пациенты с химиотерапией, одновременный прием нефротоксических препаратов, тяжелая дегидратация); большинство таких пациентов получали препарат в дозе 4 мг каждые 3-4 недели, но в некоторых случаях нарушение функции почек наблюдалось после однократного применения препарата.

В клинических исследованиях остеопороза изменения клиренса креатинина (определяют ежегодно перед введением препарата) и частота развития почечной недостаточности или нарушения со стороны почек были сопоставимы в группе золедроновой кислоты и плацебо в течение 3-х лет. Наблюдалось временное повышение уровня креатинина сыворотки крови в течение 10 дней у 1,8 % пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с 0,8 % пациентов, получавших плацебо.

Гипокальциемия

В клинических исследованиях примерно у 0,2% пациентов отмечалось снижение уровня кальция в сыворотке (менее 1,87 ммоль/л) после введения золедроновой кислоты. Симптоматических случаев гипокальциемии не наблюдалось.

В ходе исследования у пациентов с болезнью Педжета симптоматическая гипокальциемия наблюдалась приблизительно у 1% пациентов; все случаи закончились нормализацией уровня кальция в крови.

На основании лабораторных данных установлено, что преходящее бессимптомное снижение уровней кальция ниже нормальных референтных значений (ниже 2,10 ммоль/л) наблюдалось у 2,3% пациентов в группе золедроновой кислоты, включенных в крупное клиническое исследование, и у 21% пациентов, получавших золедроновую кислоту в исследованиях болезни Педжета. При последующих инфузиях частота гипокальциемии была значительно ниже.

В исследовании постменопаузального остеопороза, исследовании профилактики клинических переломов после перелома бедра и исследовании болезни Педжета все пациенты получали достаточное количество витамина D и кальция (см. также раздел 4.2). В исследовании профилактики клинических переломов после недавно перенесенного перелома бедра рутинная оценка уровней витамина D не проводилась, но большинство пациентов получало нагрузочную дозу витамина D до введения золедроновой кислоты (см. раздел 4.2).

Местные реакции

В крупном клиническом исследовании наблюдались реакции в месте инфузии золедроновой кислоты, такие как покраснение, отечность и/или боль (0,7%).

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти, преимущественно у онкологических пациентов, получавших лекарственные препараты, ингибирующие резорбцию костей, включая золедроновую кислоту (см. раздел 4.4). В крупном клиническом исследовании с участием 7736 пациентов сообщалось об остеонекрозе челюсти у одного пациента, получавшего золедроновую кислоту, и у одного пациента, получавшего плацебо. Случаи остеонекроза челюсти при применении золедроновой кислоты были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде.

Острофазные реакции

В исследовании по лечению постменопаузального остеопороза общий процент пациентов с реакциями острой фазы (включая серьезные случаи) после применения золедроновой кислоты был следующим: лихорадка (18,1%), миалгия (9,4%), гриппоподобные симптомы (7,8%), артралгия (6,8%) и головная боль (6,5%). Большинство этих симптомов возникало в течение первых трех дней после введения золедроновой кислоты. Большая часть этих нежелательных реакций были легкими или умеренными по тяжести и разрешались в течение трех суток после развития. Частота этих симптомов снижалась при последующих ежегодных введениях золедроновой кислоты. В менее масштабном исследовании, где применяли профилактические меры в отношении нежелательных реакций, доли пациентов, у которых возникали нежелательные реакции, были ниже (19,5%, 10,4% и 10,7% после первого, второго и третьего инфузионного введения препарата, соответственно) (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Информация о случаях передозировки ограничена. Пациенты, получившие дозы выше рекомендованных, должны находиться под тщательным наблюдением. В случае передозировки, которая приводит к клинически значимой гипокальциемии, компенсация состояния может быть достигнута дополнительным применением кальция перорально и/или инфузией кальция глюконата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний костей. Бисфосфонаты.

Код АТС: M05BA08.

Механизм действия

Золедроновая кислота принадлежит к классу азотсодержащих бисфосфонатов и действует в первую очередь на костную ткань. Она является ингибитором опосредованной остеокластами резорбции костной ткани.

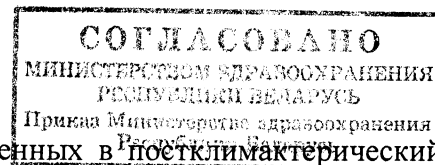
Фармакодинамические эффекты

Селективное действие бисфосфонатов основано на их высоком сродстве к минерализованной костной ткани.

Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фarnезилпирофосфатсинтаза. Длительность действия золедроновой кислоты объясняется ее высокой аффинностью к связыванию с активным сайтом фarnезилпирофосфатсинтазы (FPP) и высоким сродством к связыванию с костными минералами.

На фоне применения золедроновой кислоты наблюдалось быстрое уменьшение

18745-2018



интенсивности метаболизма в костной ткани: от повышенных в постклимактерический период уровней с самой низкой точкой для маркеров резорбции на 7 сутки и до маркеров формирования костной ткани на 12 неделе. После этого уровень маркеров состояния костной ткани стабилизировался в пределах диапазона, наблюдаемого в пременопаузе. Не наблюдалось прогрессирующего снижения уровня маркеров метаболизма в костной ткани при введении повторных ежегодных доз.

Клиническая эффективность при лечении постменопаузального остеопороза (PFT)

Эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты в дозе 5 мг один раз в год в течение 3 лет была продемонстрирована на выборке женщин в постменопаузе (7 736 женщин в возрасте 65-89 лет) с: Т-баллом минеральной плотности кости (МПК) в области шейки бедренной кости $\leq -1,5$ и как минимум двумя легкими или одним средним существующим переломом позвонков; или Т-баллом для МПК в области шейки бедренной кости $\leq -2,5$ в сочетании или без сочетания с вертебральными переломами. 85% ранее не получали терапии бисфосфонатами. Женщины, у которых оценивали частоту вертебральных переломов, не получали сопутствующей терапии по поводу остеопороза, такая терапия допускалась у женщин, у которых оценивалась частота переломов бедренной кости и всех клинических переломов. Сопутствующая терапия остеопороза также включала: кальцитонин, ралоксифен, тамоксифен, гормонзаместительную терапию, тиболон; но исключала терапию другими бисфосфонатами. Все женщины получали 1000-1500 мг элементарного кальция и 400-1200 МЕ витамина D в сутки.

Влияние на морфометрические переломы позвонков

Золедроновая кислота значительно уменьшала частоту возникновения одного или нескольких новых переломов позвонков в течение трех лет или в течение одного года (таблица 2).

Таблица 2 Резюме частоты переломов позвонков через 12, 24 и 36 месяцев

Результат	Золедроновая кислота (%)	Плацебо (%)	Абсолютное снижение частоты переломов % (ДИ)	Относительное снижение частоты переломов % (ДИ)
Не менее одного нового вертебрального перелома (0-1 год)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Не менее одного нового вертебрального перелома (0-2 года)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Не менее одного нового вертебрального перелома (0-3 года)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p < 0,0001				

У пациентов в возрасте 75 лет и старше, получавших золедроновую кислоту, наблюдалось снижение риска переломов позвонков на 60% по сравнению с пациентами, принимавших плацебо (p < 0,0001).

Влияние на частоту возникновения перелома бедра

Золедроновая кислота оказывала стойкий эффект в течение 3 лет, обеспечивая 41% снижение риска переломов костей тазобедренного сустава (95% ДИ, 17-58%). Частота таких переломов среди пациентов из группы золедроновой кислоты составляла 1,44%, а в группе плацебо 2,49%. Среди пациентов, не получавших ранее бисфосфонаты, снижение риска составляло 51%, а среди пациентов, у которых допускалась сопутствующая терапия остеопороза – 42%.

Влияние на все клинические переломы

Все клинические переломы верифицировали на основании рентгенологических и/или клинических данных. Краткое изложение результатов представлено в таблице 3.

Таблица 3 Сравнительный анализ частоты клинических переломов в течение 3 лет

Результат	Золедроновая кислота (N=3875) частота событий (%)	Плацебо (N=3861) частота событий (%)	Абсолютное снижение частоты переломов % (ДИ)	Относительное снижение частоты переломов % (ДИ)
любой клинический перелом ⁽¹⁾	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23, 42) **
клинический вертебральный перелом ⁽²⁾	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86) **
невертебральный перелом ⁽¹⁾	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13, 36) *
* р-значение <0,001, ** р-значение <0,0001				
(1) Исключая переломы пальцев рук, ног и костей лица				
(2) В том числе клинические торакальные и поясничные вертебральные переломы				

Влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК)

Золедроновая кислота значительно увеличивала МПК в области поясничного отдела позвоночника, бедренной кости и дистального отдела лучевой кости в сравнении с плацебо во все временные точки (6, 12, 24 и 36 месяцев). Лечение золедроновой кислотой привело к повышению МПК поясничных позвонков на 6,7%, проксимального отдела бедра на 6,0%, шейки бедра на 5,1% и дистальной части лучевой кости на 3,2% в течение 3 лет по сравнению с плацебо.

Гистологические исследования костной ткани

Биопсию костей получали из области гребня подвздошной кости через 1 год после третьей ежегодной дозы в выборке 152 женщин в постменопаузе с остеопорозом, получавших золедроновую кислоту (N=82) или плацебо (N=70). Гистоморфометрический анализ выявил снижение ремоделирования кости на 63%. У пациентов, получавших золедроновую кислоту, не выявили остеомалации, фиброза костного мозга или образования костной ткани. Тетрациклиновая метка выявлялась во всех кроме одного из 82 биоптатов у пациентов, получавших золедроновую кислоту. Результаты микрокомпьютерной томографии (МКТ) выявили увеличение трабекулярного объема кости и сохранение трабекулярной архитектуры кости у пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Маркеры ремоделирования кости

В подвыборках, включающих от 517 до 1 246 пациентов, с определенной периодичностью на протяжении всего исследования оценивали уровни костной щелочной фосфатазы (КЩФ), сывороточного N-терминального пропептида коллагена I типа (P1NP) и сывороточных бета-С-телопептидов (b-СТх). Лечение с ежегодным введением дозы 5 мг золедроновой кислоты значительно снижало уровни КЩФ на 30% на 12-м месяце в сравнении с исходным этапом, при этом на 36-м месяце это снижение составляло 28% в сравнении с исходным этапом. Уровни P1NP значительно снижались на 61% ниже исходного уровня на 12-м месяце, а на 36-м месяце были на 52% ниже исходного уровня. Уровни b-СТх значительно снижались на 61% ниже исходного уровня на 12-м месяце, а на 36-м месяце были на 55% ниже исходного уровня. В течение всего периода времени в конце каждого года маркеры костного ремоделирования находились в пределах диапазона

до менопаузы. Многократное применение препарата не вызывало дальнейшего снижения маркеров костного ремоделирования.

Влияние на рост

В ходе трехлетнего исследования остеопороза рост измерялся ежегодно с использованием ростометра. В группе золедроновой кислоты потери в росте были примерно на 2,5 мм меньше по сравнению с группой плацебо (95% ДИ: 1,6 мм, 3,5 мм) [$p < 0,0001$].

Продолжительность нетрудоспособности

Золедроновая кислота значительно снижала среднюю продолжительность ограничения активности (на 17,9 дней) и продолжительность постельного режима (на 11,3 дней) по причине боли в спине по сравнению с плацебо, а также значительно снижала среднюю продолжительность ограничения активности (на 2,9 дней) и продолжительность постельного режима (на 0,5 дней) по причине переломов по сравнению с плацебо (все $p < 0,01$).

Клиническая эффективность в лечении остеопороза у пациентов с повышенным риском перелома после недавнего перелома костей таза

Частота возникновения клинических переломов, включая позвоночные, непозвоночные переломы и переломы бедра, оценивалась у 2127 мужчин и женщин в возрасте от 50 до 95 лет (средний возраст 74,5 лет) с недавним (в течение 90 суток) переломом бедренных костей при минимальной травме. Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 2 лет на фоне терапии исследуемым препаратом. Примерно у 42% пациентов Т-балл МПК в области шейки бедра был ниже -2,5 и примерно у 45% пациентов Т-балл МПК в области шейки бедра был выше -2,5. Золедроновая кислота назначалась один раз в год до тех пор, пока как минимум у 211 пациентов в исследуемой выборке не были подтверждены клинические переломы. Рутинного измерения уровней витамина D в организме не проводили, однако за 2 недели до инфузии большинство пациентов получало нагрузочную дозу витамина D (50 000-125 000 МЕ внутрь или внутривенно). Все участники получали 1 000-1 500 мг элементарного кальция и 800-1 200 МЕ витамина D в сутки. 95% пациентов получили инфузию препарата через 2 и более недель после восстановительного вмешательства по поводу перелома тазобедренных костей, при этом медиана периода времени от оперативного вмешательства по поводу перелома до инфузии составляла шесть недель. Основным критерием эффективности являлась частота возникновения клинических переломов в течение периода исследования.

Влияние на все клинически подтвержденные переломы

Показатели частоты ключевых клинических переломов представлены в таблице 4.

Таблица 4 Сравнение частоты ключевых клинических переломов

Результат	Золедроновая кислота (N=1065), частота событий (%)	Плацебо (N=1062), частота событий (%)	Абсолютное снижение частоты переломов, % (ДИ)	Относительное снижение частоты переломов, % (ДИ)
любой клинический перелом ⁽¹⁾	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
клинический вертебральный перелом ⁽²⁾	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)**
невертебральный перелом ⁽¹⁾	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

*p-значение $< 0,05$, **p-значение $< 0,01$

(1) Исключая пальцы рук, пальцы ног и кости лица

(2) Включая клинические переломы позвонков грудного и поясничного отделов

Дизайн исследования не предусматривал возможность измерения достоверной разницы между показателями частоты переломов костей тазобедренного сустава, тем не менее, наблюдалась тенденция к снижению частоты новых переломов костей тазобедренного сустава.

В группе, получавшей золедроновую кислоту, общая смертность составляла 10% (101 пациент), а в группе плацебо 13% (141 пациент). Это соответствует 28% снижению риска общей смертности ($p=0,01$).

Частота замедленного сращения переломов костей тазобедренной области в группе золедроновой кислоты (34 [3,2%]) и группе плацебо (29 [2,7%]) были сравнимы.

Влияние на минеральную плотность кости (МПК).

В исследовании HORIZON-RFT терапия золедроновой кислотой во всех оцениваемых моментах времени значительно увеличивала МПК во всех костях тазобедренного сустава и в области шейки бедренной кости по сравнению с плацебо. Лечение золедроновой кислотой в течение 24 месяцев обеспечивало увеличение МПК на 5,4% во всех костях тазобедренного сустава и на 4,3% в области шейки бедренной кости по сравнению с плацебо.

Оценка клинической эффективности у мужчин

В исследовании HORIZON-RFT были рандомизированы 508 мужчин, оценку МПК удалось выполнить у 185 пациентов. В исследовании HORIZON-PFT на 24-м месяце у пациентов, получавших золедроновую кислоту, наблюдалось схожее значительное повышение на 3,6% МПК всех костей тазобедренного сустава по сравнению с женщинами в постменопаузе. Исследование не обладало достаточной силой для выявления снижения частоты клинических переломов у мужчин; частота клинических переломов составляла 7,5% у мужчин, получавших золедроновую кислоту, и 8,7% у мужчин, получавших плацебо.

В другом исследовании у мужчин (исследование CZOL446M2308) ежегодная инфузия золедроновой кислоты не уступала по эффективности еженедельному применению алендроната в рамках процентного изменения МПК поясничных позвонков на 24-м месяце в сравнении с исходным уровнем.

Оценка клинической эффективности в лечении остеопороза, ассоциированного с длительной системной терапией кортикостероидами

Эффективность и безопасность золедроновой кислоты в лечении и профилактике остеопороза, ассоциированного с длительной системной терапией глюкокортикостероидами, оценивали в рамках рандомизированного, многоцентрового, двойного слепого, стратифицированного исследования с активным контрольным препаратом у 833 мужчин и женщин в возрасте 18-85 лет (средний возраст мужчин 56,4 лет; женщин – 53,5 года), получавших $>7,5$ мг/сутки преднизолона внутрь (или его эквивалент). Пациентов стратифицировали в зависимости от длительности глюкокортикоидной терапии до рандомизации (<3 месяца или >3 месяцев). Длительность исследования составляла один год. Пациентов рандомизировали либо на получение однократной инфузии золедроновой кислоты 5 мг, либо на пероральный прием ризедроната 5 мг в сутки на протяжении одного года. Все участники получали 1 000 мг элементарного кальция и 400-1000 МЕ витамина D в сутки. Эффективность подтверждали, если последовательно наблюдалась не меньшая эффективность по сравнению с ризедронатом в рамках процентного изменения МПК поясничных позвонков на 12-м месяце по сравнению с исходным этапом в подвыборках участников, которым проводили лечение и профилактику. Большинство пациентов продолжали получать глюкокортикоиды в течение всего однолетнего периода исследования.

Влияние на минеральную плотность кости (МПК)

На 12-м месяце в группе золедроновой кислоты по сравнению с группой ризедроната наблюдалось значительно большее повышение МПК поясничного отдела позвоночника и костей тазобедренной области (во всех случаях $p < 0,03$). В подвыборке пациентов,

получавших глюкокортикоиды в течение более 3 месяцев до рандомизации, золедроновая кислота повышала МПК поясничных позвонков на 4,06%, тогда как в группе ризедроната данный показатель повышался на 2,71% (средняя разница: 1,36%; $p < 0,001$). В подвыборке пациентов, получавших глюкокортикоиды в течение 3 месяцев и менее до рандомизации, золедроновая кислота повышала МПК поясничных позвонков на 2,60%, тогда как в группе ризедроната данный показатель повышался на 0,64% (средняя разница: 1,96%; $p < 0,001$). Данное исследование не обладало достаточной силой для выявления снижения частоты клинических переломов по сравнению с ризедронатом. Частота переломов среди пациентов из группы золедроновой кислоты составляла 8, а среди пациентов из группы ризедроната 7 ($p = 0,8055$).

Оценка клинической эффективности при лечении болезни Педжета

Эффективность золедроновой кислоты исследовали у пациентов мужского и женского пола в возрасте старше 30 лет, страдающих болезнью Педжета преимущественно легкой и умеренной степени тяжести (на момент включения в исследование медиана уровня сывороточной щелочной фосфатазы в 2,6-3,0 раза выше верхней границы диапазона нормальных значений при коррекции на возраст) согласно рентгенологическим данным.

Эффективность одной инфузии 5 мг золедроновой кислоты в сравнении с ежедневными дозами 30 мг ризедроната на протяжении 2 месяцев была продемонстрирована в двух 6-месячных исследованиях. По истечении 6 месяцев золедроновая кислота обеспечивала в 96% (169/176) случаев ответную реакцию и в 89% (156/176) нормализацию уровней сывороточной щелочной фосфатазы (СЩФ), в группе ризедроната эти показатели составляли соответственно 74% (127/171) и 58% (99/171) (все значения $p < 0,001$).

При рассмотрении сгруппированных результатов для золедроновой кислоты и для ризедроната в течение 6 месяцев наблюдались схожие снижения баллов тяжести боли и влияния боли в сравнении с исходными этапами.

Пациенты, классифицированные к концу 6 месяца основного этапа исследования как отреагировавшие на лечение, подходили к участию в продленном наблюдательном периоде исследования. Из 153 пациентов, получавших золедроновую кислоту, и из 115 пациентов, получавших ризедронат, которые были включены в продленное наблюдательное исследование, после периода наблюдения в среднем 3,8 лет с момента получения препарата доля пациентов, выходящих из продленного периода наблюдения по причине необходимости повторного приема препарата (по клиническому суждению) была выше в группе ризедроната (48 пациентов, или 41,7%), чем в группе золедроновой кислоты (11 пациентов, или 7,2%). Среднее время выхода из продленного периода наблюдения из-за необходимости повторного приема препарата для лечения болезни Педжета от момента приема первой дозы была большей в группе золедроновой кислоты (7,7 лет) по сравнению с группой ризедроната (5,1 год).

Шесть пациентов, достигших терапевтического ответа на 6-м месяце после терапии золедроновой кислотой и у которых позднее развивался рецидив заболевания в течение продленного наблюдательного периода, получили повторно золедроновую кислоту, при этом медиана времени от предыдущего получения препарата до повторного получения препарата составляла 6,5 лет. У пяти из шести пациентов на 6-ом месяце уровни СЩФ находились в пределах нормальных значений (последнее наблюдение, перенесенное вперед, LOCF).

У 7 пациентов с болезнью Педжета через 6 месяцев после получения 5 мг золедроновой кислоты оценивали гистологию костной ткани. Результаты биопсии костной ткани выявили нормальное качество костной ткани без признаков нарушения ремоделирования кости и без признаков нарушения минерализации. Эти результаты соответствовали данным исследования биохимических маркеров, свидетельствовавшим о нормализации костного обмена.

Дети

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено с участием детей в возрасте от 5 до 17 лет, которые получали глюкокортикостероиды и, у которых была диагностирована пониженная минеральная плотность кости (Z-показатель МПК в пояснично-крестцовом отделе позвоночника $-0,5$ или ниже) и низкоэнергетический/низкотравматичный перелом. Популяция пациентов, рандомизированных в данное исследование (ITT-популяция), включала детей с несколькими подтипами ревматоидных заболеваний, воспалительным заболеванием кишечника или мышечной дистрофией Дюшенна. В исследование планировалось включить 92 пациента, однако в него были рандомизированы только 34 пациента, которым два раза в год в течение одного года вводилась либо золедроновая кислота в виде внутривенной инфузии в дозе $0,05$ мг/кг (максимум 5 мг), либо плацебо. Все пациенты должны были принимать витамин D и кальций в качестве фоновой терапии.

Инфузии золедроновой кислоты привели к увеличению Z-показателя МПК в пояснично-крестцовом отделе позвоночника: разница средних значений, полученных методом наименьших квадратов через 12 месяцев по отношению к исходному уровню при сравнении с группой плацебо, составила $0,41$ (95 %-ный ДИ: $0,02, 0,81$; 18 и 16 пациентов соответственно). Через 6 месяцев лечения изменение Z-показателя МПК в пояснично-крестцовом отделе позвоночника не фиксировалось. Через 12 месяцев в группе золедроновой кислоты по сравнению с группой плацебо было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня трех маркеров костного ремоделирования (PINP, BSAP, NTX). Статистически значимые различия в общем уровне минерализации костных тканей организма у пациентов в группе золедроновой кислоты и в группе плацебо через 6 и 12 месяцев не наблюдались. Явные доказательства связи между изменением МПК и предотвращением переломов у детей с растущим скелетом отсутствуют.

В группе золедроновой кислоты не фиксировались новые случаи переломов позвоночника, а в группе плацебо было зарегистрировано два таких случая.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями после инфузии золедроновой кислоты являлись: артралгия (28 %), пирексия (22 %), рвота (22 %), головная боль (22 %), тошнота (17 %), миалгия (17 %), боль (17 %), диарея (11 %) и гипокальциемия (11 %).

Серьезные нежелательные явления регистрировались у большего числа пациентов в группе золедроновой кислоты, чем в группе плацебо (5 [27,8 %] пациентов и 1 [6,3 %] пациент соответственно).

В 12-месячном открытом продолжении вышеупомянутого основного исследования новых клинических переломов не наблюдалось. Однако у 2 пациентов, по одному в каждой основной группе лечения (в группе, принимавшей золедроновую кислоту: $1/9, 11,1\%$ и в группе, принимавшей плацебо: $1/14, 7,1\%$), были новые морфометрические переломы позвонков.

Новых данных по безопасности не было.

Безопасность препарата при длительном применении в данной популяции пациентов не может быть установлена на основании результатов этих исследований.

5.2 Фармакокинетические свойства

В результате проведения однократных и многократных 5- и 15-минутных инфузий в дозах 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты 64 пациентам были получены нижеприведенные фармакокинетические данные, которые, как было установлено, не зависят от дозы.

5.2.1 Распределение

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменные концентрации активного вещества быстро увеличивались, достигая пика в конце инфузии, потом быстро снижались до $<10\%$ пика через 4 часа и до $<1\%$ пика через 24 часа, с дальнейшим длительным

периодом очень низких концентраций, которые не превышают 0,1% пиковых уровней.

5.2.2 Выведение

Золедроновая кислота выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение из системного кровотока с периодами полувыведения 0,24 ч (α -фаза) и 1,87 ч (β -фаза) и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч (γ -фаза). Накопления активного вещества в плазме после многократных доз, которые вводились каждые 28 дней, не наблюдалось. Быстрое снижение концентрации препарата (α и β фазы) в плазме крови возможно связано с быстрым распределением золедроновой кислоты в костной ткани и выведением ее почками.

Золедроновая кислота не метаболизируется и выводится в неизменном виде почками.

В течение первых 24 часов в моче обнаруживается $39 \pm 16\%$ введенной дозы, тогда как остальное количество препарата в основном связывается с костной тканью. Связывание с костной тканью является общим для всех бисфосфонатов и, по-видимому, является следствием структурной аналогии с пирофосфатом. Как и в случае других бисфосфонатов, удержание золедроновой кислоты в костной ткани достаточно длительно. Впоследствии происходит очень медленное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани обратно в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч и не зависит от дозы, пола, возраста, расы и массы тела пациента. Установлено, что вариабельность плазменного клиренса золедроновой кислоты у одного и того же пациента и у разных пациентов составляет 36% и 34% соответственно. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 минут ведет к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «концентрация-время» (AUC).

5.2.3 Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

Специальных исследований по изучению взаимодействия золедроновой кислоты с другими лекарственными препаратами не проводилось. Поскольку золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму, и было обнаружено, что данное вещество не обладает или обладает лишь незначительной активностью в качестве прямого и/или необратимого ингибитора ферментов цитохрома P450, снижение золедроновой кислотой метаболического клиренса веществ, которые метаболизируются системой ферментов цитохрома P450, является маловероятным. Золедроновая кислота характеризуется относительно низкой степенью связывания с белками плазмы (приблизительно 43-55%), и это не зависит от концентрации. Следовательно, взаимодействия, обусловленные вытеснением лекарственных веществ с высокой степенью связывания с белками из мест связывания, маловероятны.

5.2.4 Отдельные популяции (см. раздел 4.2)

Почечная недостаточность

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелировал с клиренсом креатинина и составлял $75 \pm 33\%$ от клиренса креатинина, среднее значение которого составляло 84 ± 29 мл/мин (диапазон от 22 до 143 мл/мин) у 64 исследуемых пациентов. Незначительное увеличение $AUC_{(0-24h)}$, приблизительно на 30-40% при почечной недостаточности от легкой до умеренной степени тяжести в сравнении с таковым у пациентов с нормальной почечной функцией, и отсутствие накопления активного вещества при многократных введениях доз независимо от почечной функции свидетельствуют о том, что в коррекции дозы золедроновой кислоты при почечной недостаточности легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 35-50 мл/мин) степени тяжести нет необходимости. Применение золедроновой кислоты противопоказано пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс

креатинина <35 мл/мин) в связи с повышенным недостаточности в этой популяции.

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Самой высокой несмертельной однократной внутривенной дозой была доза 10 мг/кг у мышей и 0,6 мг/кг у крыс. В исследованиях однократной дозы в виде инфузии у собак, доза 1,0 мг/кг (в 6 раз выше рекомендованного терапевтического воздействия у человека на основании AUC), вводимая в течение 15 минут, переносилась хорошо, не оказывая воздействия на почки.

Субхроническая и хроническая токсичность

В исследованиях с внутривенным инфузионным введением почечная переносимость золендроновой кислоты была установлена у крыс в дозе 0,6 мг/кг в виде шести 15-минутных инфузий с 3-дневными интервалами (суммарная доза выше в 6 раз рекомендуемой терапевтической дозы для человека при расчете по AUC), тогда как пять 15-минутных инфузий в дозе 0,25 мг/кг с 2-3-недельными интервалами (системная доза выше в 7 раз рекомендуемой терапевтической дозы для человека при расчете по AUC) хорошо переносились у собак.

При исследованиях внутривенного болюсного введения дозы, которые хорошо переносились, снижались с увеличением продолжительности исследования: 0,2 и 0,02 мг/кг ежедневно хорошо переносились в течение 4 недель и 0,01 мг/кг и 0,005 мг/кг при 52 недельном исследовании у крыс и собак соответственно.

Длительное введение повторных доз, превышающих максимальное предполагаемое воздействие на человека, оказывало токсикологические эффекты на органы, включая желудочно-кишечный тракт, печень, а также в месте введения препарата. Клиническая значимость этих результатов неизвестна. Наиболее часто наблюдаемый эффект при введении повторных доз заключался в увеличении первичного губчатого слоя в метафизах длинных костей у растущих животных практически при всех дозах, что отражает фармакологическую антирезорбтивную активность препарата.

Репродуктивная токсичность

Исследования тератогенности проводились на двух видах животных, с подкожным введением в обоих случаях.

У крыс при дозах $\geq 0,2$ мг/кг наблюдались признаки тератогенности, которые заключались во внешних, висцеральных и скелетных мальформациях. При самой низкой дозе, вводимой крысам (0,01 мг/кг), наблюдалась дистоция. При введении в дозе 0,1 мг/кг негативного воздействия на эмбрион/плод у кроликов не наблюдалось, хотя обнаружено токсическое действие на материнский организм, которое заключалось в снижении уровня кальция в плазме.

Мутагенность и канцерогенность

Золендроновая кислота не показала мутагенности в выполненных тестах на мутагенность, тестирование на канцерогенность не показало каких-либо данных канцерогенного потенциала.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (маннит), натрия цитрат (в виде натрия цитрата 5,5-водного).

6.2 Несовместимость

Нельзя допускать контакта данного лекарственного препарата с любыми растворами, содержащими кальций. Данный лекарственный препарат не должен смешиваться или

1874Б-2018



вводится внутривенно с любыми другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мг активного вещества во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, укупоренные пробками резиновыми. Флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с листком-вкладышем в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Правила приготовления и применения раствора для инфузий

Раствор следует готовить в асептических условиях. Содержимое флакона растворить в 5 мл воды для инъекций, после чего полученный раствор развести в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. Нельзя применять растворы, содержащие ионы кальция. Раствор БЕЛКЛАСТА не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами.

Приготовленный раствор препарата, с микробиологической точки зрения, следует использовать немедленно. В противном случае, ответственность за время и условия его хранения до момента использования несет медицинский работник. Неиспользованный препарат допустимо хранить в холодильнике при температуре 2-8°C не более 24 часов. Перед применением раствора его следует выдержать в помещении до достижения комнатной температуры.

Не рекомендуется утилизировать неиспользованный раствор золедроновой кислоты через бытовую канализацию.

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожать в соответствии с принятыми правилами по обращению с цитотоксическими соединениями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 28 октября 2013 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА