

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Золасопт.

Международное непатентованное название: Золедроновая кислота/Zoledronic acid.

Форма выпуска: раствор для инфузий.

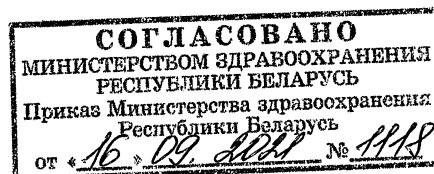
Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Состав

1 флакон лекарственного средства содержит:

активное вещество: золедроновая кислота (в виде золедроновой кислоты моногидрата) – 5,00 мг;

вспомогательные вещества: маннит, натрия цитрат, вода для инъекций.



Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Золедроновая кислота относится к классу азотсодержащих бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на кость. Она является сильным ингибитором остеокластной костной резорбции.

Селективное действие бисфосфонатов основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Золедроновая кислота, которая применяется внутривенно, быстро распределяется в костной ткани и, подобно другим бисфосфонатам, локализуется преимущественно в местах интенсивного обмена в костях. Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фанрезилпирофосфатсинтаза, но это не исключает и другие механизмы. Продолжительный период действия золедроновой кислоты предопределен ее высоким сродством к связыванию с активным центром фанрезилпирофосфатсинтазы и с минерализованной костной тканью.

Остеопороз

На фоне применения золедроновой кислоты наблюдается быстрое уменьшение интенсивности метаболизма в костной ткани с повышенных в постменопаузальных значений до минимально допустимого уровня (на 7 сутки для показателей костной резорбции и на 12 неделе для показателей костного формирования). После этого показатели костного обмена устанавливались в пределах пременопаузальных значений. Не наблюдалось прогрессирующего снижения уровня маркеров метаболизма в костной ткани при введении повторных ежегодных доз.

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели во время однократных и многократных инфузий золедроновой кислоты в течение 5 и 15 минут в дозах 2, 4, 8 и 16 мг у 64 пациентов не зависели от дозы лекарственного средства.

Распределение

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменные концентрации активного вещества быстро увеличиваются, достигая пика в конце инфузии, потом быстро снижаются до <10% пика через 4 часа и до <1% пика через 24 часа; после этого следует период очень низких концентраций, которые не превышают 0,1% пиковых уровней.

Золедроновая кислота не имеет высокой степени связывания с белками плазмы (связывание составляет приблизительно 43 % - 55 %), и это связывание не зависит от концентрации.

Метаболизм

Золедроновая кислота не метаболизируется и выделяется в неизменном виде почками. Золедроновая кислота не ингибирует ферменты системы P₄₅₀ человека *in vitro*.

Выведение

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится трехфазно: быстрое двухфазное выведение из большого круга кровообращения с периодом полувыведения ($t_{1/2}$) альфа 0,24 часов, $t_{1/2}$ бета 1,87 часов и $t_{1/2}$ гамма 146 часов.

Накопления активного вещества в плазме после многократных доз, вводимых каждые 28 дней, не наблюдалось. На ранних фазах диспозиций (альфа и бета, с указанными выше значениями $t_{1/2}$) возможно быстрое распределение в костях и выведение через почки. В течение первых 24 часов 39±16% введенной дозы экскретируется с мочой, тогда как другое количество лекарственного средства в основном связывается с костной тканью. Впоследствии происходит медленное обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системную циркуляцию и ее выведение почками. Общий клиренс лекарственного средства составляет 5,04±2,5 л/час; он не зависит от дозы, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика золедроновой кислоты не зависит от дозы. Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 минут приводит к снижению на 30% концентрации золедроновой кислоты в крови в конце инфузии, но не влияет на AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени).

Отдельные группы пациентов

У 64 исследуемых пациентов почечный клиренс золедроновой кислоты коррелировал с КК (клиренсом креатинина) и составлял 75±33% от него. Среднее значение КК было 84±29 мл/мин (диапазон от 22 до 143 мл/мин). Незначительное увеличение AUC_(0-24ч), 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 лекарственного средства при многократных введениях доз независимо от почечной функции свидетельствуют о том, что в регулировании дозы золедроновой кислоты при почечной недостаточности легкой (КК = 50 - 80 мл/мин) и умеренной (КК = 30 - 50 мл/мин) степени тяжести нет необходимости. Применение Золаспта противопоказано пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 35 мл/мин), в связи с повышенным риском развития почечной недостаточности. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с КК ≥ 35 мл/мин.

Показания к применению

Лечение остеопороза при повышенном риске переломов, в том числе при недавнем низкоэнергетическом переломе шейки бедра:

- у женщин в постменопаузальном периоде;
- у взрослых мужчин.

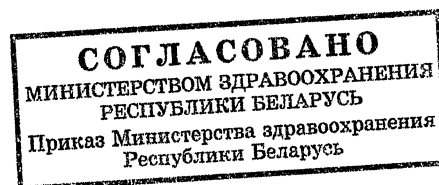
Лечение остеопороза на фоне долгосрочной терапии системными глюкокортикоидами при повышенном риске переломов:

- у женщин в постменопаузальном периоде;
- у взрослых мужчин.

Лечение костной болезни Педжета у взрослых.

Способ применения и дозы

Золаспт должен вводиться только врачами, имеющими опыт внутривенного введения бисфосфонатов.



Золасопт нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы.

Золасопт необходимо вводить внутривенно в виде однократной инфузии через систему с установленной стабильной скоростью инфузии; длительность инфузии должна составлять не менее 15 минут.

Остеопороз

Для лечения постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин и для лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза рекомендуемая доза лекарственного средства – однократная внутривенная инфузия 5 мг Золасопта, которую вводят 1 раз в год.

Оптимальная продолжительность терапии остеопороза с применением бисфосфонатов установлена не была. Необходимость продолжения лечения следует периодически пересматривать на основании оценки пользы и потенциального риска применения Золасопта у каждого отдельного пациента особенно после 5 и более лет терапии.

У пациентов с недавним низкоэнергетическим переломом шейки бедра инфузию лекарственного средства Золасопт рекомендуется осуществлять через две и более недель после заживления перелома. Перед первой инфузией Золасопта рекомендуется вводить нагрузочную дозу от 50 000 до 125 000 МЕ витамина D перорально или внутримышечно.

Болезнь Педжета

Для лечения болезни Педжета Золасопт следует назначать только врачам, имеющим опыт лечения костной болезни Педжета. Рекомендуемая доза – 5 мг в виде однократной внутривенной инфузии. Пациентам с болезнью Педжета настоятельно рекомендуется обеспечивать адекватный дополнительный прием кальция, соответствующий как минимум 500 мг элементарного кальция два раза в день, в течение как минимум 10 дней после приема Золасопта.

Повторное лечение болезни Педжета: после первоначального лечения болезни Педжета золедроновой кислотой у пациентов, ответивших на лечение, наблюдается длительный период ремиссии. Повторное лечение состоит из дополнительной внутривенной инфузии 5 мг Золасопта после перерыва в один год или дольше от первоначального лечения пациентам с рецидивом. Имеются ограниченные данные о повторном лечении болезни Педжета.

Пациенты с нарушением функции печени

Нет необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с нарушениями функции почек

Применение лекарственного средства Золасопта у пациентов с клиренсом креатинина <35 мл/мин противопоказано.

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с клиренсом креатинина >35 мл/мин.

Пожилые пациенты (≥65 лет)

Нет необходимости в коррекции дозы, поскольку биодоступность, распределение и выведение лекарственного средства у пациентов пожилого возраста и более молодых лиц были подобными.

Дети и подростки

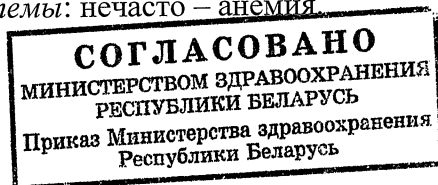
Безопасность и эффективность Золасопта у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Золасопт не применяется у детей и подростков до 18 лет.

Побочное действие

Побочные реакции классифицированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), и частота неизвестна (частоту установить согласно имеющимся данным невозможно).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – грипп, назофарингит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: нечасто – анемия.



Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая редкие случаи бронхоспазма, крапивницы и ангионевротического отека, и очень редкие случаи анафилактических реакций/шока.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гипокальциемия (особенно при болезни Педжета); нечасто – анорексия, снижение аппетита; редко – гипофосфатемия.

Психические расстройства: нечасто – бессонница.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – летаргия, парестезия, сонливость, тремор, обмороки, дисгевзия.

Со стороны органов зрения: часто – гиперемия глаз; нечасто – конъюнктивит, боль в глазах; редко – увеит, эписклерит, ирит; частота неизвестна – склерит и воспаление глазницы.

Со стороны органа слуха и равновесия: нечасто – вестибулярное головокружение.

Со стороны сердца: часто – фибрилляция предсердий; нечасто – сердцебиение.

Со стороны сосудов: нечасто – гипертензия, приливы; частота неизвестна – гипотензия (у некоторых пациентов были фоновые факторы риска).

Со стороны системы дыхания, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея; нечасто – диспепсия, боль в верхних отделах живота, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, эзофагит, зубная боль, гастрит (у пациентов, получающих сопутствующую терапию глюкокортикостероидами).

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд, сыпь, повышенное потоотделение, эритема.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боль в костях, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях; нечасто – боль в шее, ригидность скелетных мышц, отечность суставов, спазмы мышц, боль в плече, скелетно-мышечная боль в грудной клетке, скелетно-мышечная боль, ригидность суставов, артрит, мышечная слабость; редко – атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (нежелательные реакции всего класса лекарственных средств – бисфосфонатов); частота неизвестна – остеонекроз челюсти.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – повышение уровня креатинина крови, частое мочеиспускание, протеинурия; частота неизвестна – нарушение функции почек. В редких случаях среди пациентов, у которых имелось изменение функции почек или другие факторы риска, включая пожилой возраст, сопутствующий прием нефротоксических лекарственных средств, сопутствующую терапию диуретиками, или дегидратацию, в периоде после выполнения инфузии лекарственного средства наблюдалась почечная недостаточность, требовавшая проведения диализа или повлекшая летальный исход.

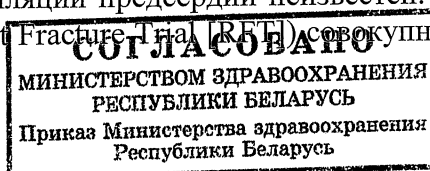
Общие расстройства и нарушения, связанные со способом введения: очень часто – лихорадка; часто – гриппоподобные синдромы, лихорадка, слабость, астенизация, боль, недомогание, реакции в месте инфузии; нечасто – периферические отеки, жажда, острофазовые реакции, некардиогенная боль в грудной клетке; частота неизвестна – дегидратация вследствие симптоматики, возникающей после приема лекарственного средства, как например, лихорадка, рвота и диарея.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение уровня С-реактивного белка; нечасто – снижение уровня кальция в крови.

Описание отдельных побочных реакций

Фибрилляция предсердий

В исследовании HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] общая частота фибрилляции предсердий составляла 2,5% (96 из 3862) и 1,9% (75 из 3852) у пациентов, получавших золедроновую кислоту и плацебо, соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений фибрилляции предсердий была увеличена у пациентов, получавших золедроновую кислоту (1,3%) (51 из 3862), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,6%) (22 из 3852). Механизм увеличения частоты фибрилляции предсердий неизвестен. В исследованиях остеопороза (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) совокупная ча-



стота фибрилляции предсердий была сопоставима между золедроновой кислотой (2,6%) и плацебо (2,1%). Для серьезных нежелательных явлений фибрилляции предсердий объединенная частота составляла 1,3% для золедроновой кислоты и 0,8% для плацебо.

Эффект класса лекарственных средств

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты ассоциировалось с нарушением со стороны почек, которое проявлялось как ухудшение функции почек (т.е., повышением уровня сывороточного креатинина) и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью. Нарушение со стороны почек наблюдалось на фоне применения золедроновой кислоты, особенно у пациентов с патологией почек в анамнезе или дополнительными факторами риска (например, онкологические пациенты с химиотерапией, одновременный прием нефротоксических лекарственных средств, тяжелая дегидратация); большинство таких пациентов получали лекарственное средство в дозе 4 мг каждые 3-4 недели, но в некоторых случаях нарушение функции почек наблюдалось после одноразового применения лекарственного средства. В клинических испытаниях остеопороза изменение клиренса креатинина (измеряемого ежегодно перед введением дозы) и частота почечной недостаточности и нарушений были сопоставимы для групп лечения золедроновой кислотой и плацебо в течение трех лет. В течение 10 дней наблюдалось временное повышение уровня креатинина в сыворотке крови у 1,8% пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с 0,8% пациентов, получавших плацебо.

Гипокальциемия

В клинических исследованиях остеопороза, после применения золедроновой кислоты приблизительно у 0,2 % пациентов наблюдалось заметное снижение уровня кальция сыворотки (менее чем 1,87 ммоль/л). Симптомных случаев гипокальциемии не наблюдалось.

В ходе исследования болезни Педжета симптомная гипокальциемия наблюдалась приблизительно у 1 % пациентов (все случаи закончились нормализацией уровня кальция в крови).

На основании лабораторной оценки в большом клиническом исследовании переходящие бессимптомные уровни кальция ниже нормального референсного диапазона (менее 2,10 ммоль/л) наблюдались у 2,3% пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с 21% пациентов, получавших золедроновую кислоту в исследованиях болезни Педжета. После последующих инфузий частота гипокальциемии была намного ниже.

Все пациенты получали адекватные добавки витамина D и кальция в испытаниях постменопаузального остеопороза, в испытаниях по профилактике клинических переломов после перелома бедра и в испытаниях болезни Педжета. В исследовании по профилактике клинических переломов после недавнего перелома шейки бедра уровень витамина D обычно не измерялся, но большинство пациентов получали ударную дозу витамина D перед введением золедроновой кислоты.

Местные реакции

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

Остеонекроз челюсти

Нечасто наблюдались случаи некроза (преимущественно челюсти), в основном у онкологических пациентов, которые принимали бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит, и большинство случаев относятся к онкологическим больным, перенесшим удаление зубов или другие стоматологические операции. Остеонекроз челюсти связан с большим количеством известных факторов риска, включая диагностированное онкологическое заболевание, сопутствующие терапии (напр., химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиды) и наличие других заболеваний (напр., анемия, коагулопатия, инфекция, имевшаяся до начала лечения заболевания зубов). Хотя причинно-следственная связь установлена не была, рекомендуется избегать стоматологических операций, по-

сколькx процесс выздоровления может быть длительным.

В большом клиническом исследовании с участием 7736 пациентов сообщалось об остеонекрозе челюсти у одного пациента, получавшего золедроновую кислоту, и у одного пациента, получавшего плацебо. Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти в постмаркетинговых испытаниях золедроновой кислоты.

Реакции острой фазы

Общие процентные показатели числа пациентов, у которых возникали реакции острой фазы (включая серьезные случаи) после приема золедроновой кислоты следующие: повышение температуры тела (18,1%), миалгия (9,4%), гриппоподобные симптомы (7,8%), артралгия (6,8%) и головная боль (6,5%). Частота возникновения этих побочных реакций заметно снижалась при последующих ежегодных введениях золедроновой кислоты. Большая часть этих реакций возникала в течение первых трех дней после введения лекарственного средства. Большая часть этих нежелательных реакций были легкими и умеренными по тяжести и разрешались в течение трех суток после возникновения. В менее масштабном исследовании, где применяли профилактические меры в отношении побочных реакций, проценты пациентов, у которых возникали побочные реакции, были меньшими (19,5%, 10,4% и 10,7% после первого, второго и третьего инфузионного введения лекарственного средства, соответственно).

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Важное значение имеет сообщение о подозреваемых побочных реакциях, возникших после авторизации лекарственного средства, поскольку оно позволяет осуществить постоянный мониторинг соотношения польза/риск. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности по адресу www.rceth.by или заполнить форму на сайте www.rebpharma.by.

Противопоказания

- гиперчувствительность к золедроновой кислоте или любым вспомогательным компонентам, входящим в состав лекарственного средства, а также гиперчувствительность к бисфосфонатам;
- гипокальциемия;
- беременность и грудное вскармливание;
- пациенты с клиренсом креатинина менее 35 мл/мин и пациенты, имеющие признаки острого нарушения функции почек.

Передозировка

Клинические данные об острой интоксикации при передозировке не описаны. Пациенты, получающие дозы лекарственного средства, превышающие рекомендованные, должны находиться под тщательным наблюдением. В случае передозировки, которая приводит к клинически значимой гипокальциемии, компенсация состояния может быть достигнута дополнительным использованием кальция перорально и/или инфузией кальция глюконата.

Меры предосторожности

Общие

Доза 5 мг золедроновой кислоты должна вводиться не менее 15 минут.

Инфузию Золасопта проводят при условии адекватной гидратации пациента. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) и для пациентов, получающих терапию диуретиками.

Лекарственное средство Золасопт содержит действующее вещество золедроновую кислоту. Пациенты, которые получают другие лекарственные средства, содержащие золедроновую кислоту (Зомета, Золодар и др.), для лечения онкологических заболеваний, не должны применять лекарственное средство Золасопт.

Нарушение функции почек

Применение Золасопта противопоказано пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин), в связи с повышенным риском развития по-

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

чечной недостаточности в этой популяции. При применении золедроновой кислоты наблюдались случаи нарушения функции почек, особенно среди пациентов, у которых ранее имели место нарушения функции почек и/или присутствовали другие факторы риска, включая пожилой возраст, сопутствующий прием нефротоксических лекарственных средств, сопутствующую терапию диуретиками или дегидратацию. У пациентов нарушение функции почек наблюдалось после однократного применения лекарственного средства. В редких случаях у пациентов с другими заболеваниями почек или с любым из перечисленных выше факторов риска, наблюдалась почечная недостаточность, требующая проведения диализа, или повлекшая летальный исход.

Для минимизации риска развития нежелательных реакций со стороны почек следует соблюдать следующие меры предосторожности:

- Контроль клиренса креатинина должен проводиться перед каждым введением золедроновой кислоты, промежуточный мониторинг клиренса креатинина рекомендуется для пациентов, имеющих факторы риска развития нарушений функции почек. Клиренс креатинина должен рассчитываться с учетом веса пациента по формуле Кокрофта-Голта или MDRD или СКД-EPI.
- Кратковременное повышение сывороточного креатинина может быть больше у пациентов с нарушением функции почек.
- У пациентов из группы риска следует рассмотреть возможность мониторинга сывороточного креатинина.
- При сопутствующем применении других лекарственных средств, способных влиять на функцию почек, Золасопт следует применять с осторожностью.
- Перед применением Золасопта у пациентов, особенно у пожилых и получающих терапию диуретическими лекарственными средствами, необходимо обеспечить достаточную степень гидратации.
- Однократная доза Золасопта не должна превышать 5 мг, а длительность инфузии должна составлять не менее 15 минут.

Гипокальциемия

Существовавшую ранее гипокальциемию необходимо лечить адекватным приемом кальция и витамина D до начала терапии золедроновой кислотой. Также необходимо эффективно лечить другие нарушения минерального обмена (например, гипопаратиреоз, нарушение абсорбции кальция в кишечнике).

Врачам следует рассмотреть возможность клинического наблюдения за этими пациентами. Повышенный метаболизм костной ткани является признаком костной болезни Педжета. Из-за быстрого начала действия золедроновой кислоты на метаболизм костной ткани может развиваться преходящая гипокальциемия, иногда симптоматическая, и обычно максимальная в течение первых 10 дней после инфузии золедроновой кислоты. Совместно с приемом золедроновой кислоты рекомендуется адекватное потребление кальция и витамина D. Кроме того, пациентам с болезнью Педжета настоятельно рекомендуется обеспечивать адекватный дополнительный кальций, соответствующий как минимум 500 мг элементарного кальция два раза в день, в течение как минимум 10 дней после приема золедроновой кислоты.

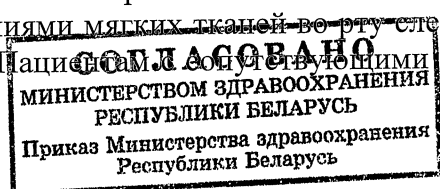
Пациенты должны быть проинформированы о симптомах гипокальциемии и получать адекватное клиническое наблюдение в период риска. Пациентам с болезнью Педжета рекомендуется измерение сывороточного кальция перед применением золедроновой кислоты.

Сообщалось о единичных тяжелых и приводящих к ограничению трудоспособности болях в костях, суставах и мышцах у пациентов, которые применяли бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту.

Остеонекроз челюсти

Об остеонекрозе челюсти сообщалось в постмаркетинговых исследованиях у пациентов, получавших золедроновую кислоту при лечении остеопороза.

У пациентов с незаживающими открытыми поражениями мягких тканей во рту следует отложить начало лечения или новый курс лечения.



торами риска перед лечением золедроновой кислотой рекомендуется стоматологическое обследование с профилактическим лечением и индивидуальной оценкой риска.

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

- эффективность лекарственного препарата, подавляющая резорбцию кости (более высокий риск для сильнодействующих соединений), способ введения (более высокий риск при парентеральном введении) и кумулятивная доза терапии резорбции кости;
- рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатия, инфекции), курение;
- сопутствующая терапия: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия головы и шеи;
- плохая гигиена полости рта, заболевания пародонта, плохо подогнанные протезы, стоматологические заболевания в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры, например удаление зубов.

Всем пациентам следует рекомендовать соблюдать гигиену полости рта, проходить плановые стоматологические осмотры и немедленно сообщать о любых симптомах в полости рта, таких как подвижность зубов, боль или отек, незаживающие язвы или выделения во время лечения золедроновой кислотой. Во время лечения инвазивные стоматологические процедуры следует выполнять с осторожностью и избегать в непосредственной близости от лечения золедроновой кислотой.

План ведения пациентов, у которых развивается остеохондроз нижней челюсти, должен разрабатываться в тесном сотрудничестве между лечащим врачом и стоматологом или хирургом-стоматологом, имеющим опыт лечения остеонекроза челюсти. Следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения золедроновой кислотой до тех пор, пока состояние не исчезнет и, по возможности, не будут устранены способствующие факторы риска.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Сообщалось о случаях остеонекроза наружного слухового прохода при приеме бисфосфонатов, в основном в сочетании с длительной терапией. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового прохода включают прием стероидов и химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Возможность остеонекроза наружного слухового прохода следует учитывать у пациентов, получающих бисфосфонаты, у которых наблюдаются симптомы заболеваний уха, включая хронические инфекции уха.

Атипичный перелом бедра

При терапии бисфосфонатами сообщались случаи возникновения атипичных подвздошных переломов и переломы диафиза бедренной кости, что наблюдалось главным образом среди пациентов, получавших длительную терапию при остеопорозе. Эти поперечные или короткие косые переломы могут возникнуть в любом участке бедренной кости, начиная с точки непосредственно ниже малого вертела и заканчивая точкой непосредственно выше надмышцелкового 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 обычно являются двусторонними; поэтому у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами и у которых возник перелом диафиза бедренной кости, необходимо проводить обследование также и противоположной бедренной кости. Также сообщалось, что такие переломы плохо срастаются. У пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости, ориентируясь на индивидуальную оценку риска и пользы, следует рассмотреть возможность прекращения терапии бисфосфонатами, пока не будет выполнено достаточное уточняющее обследование данного пациента. Причинная связь доказана не была, поскольку такие переломы также возникают и у пациентов, страдающих остеопорозом и не получающих терапию бисфосфонатами.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Во время лечения бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, пациентов следует информировать о необходимости сообщать врачу, если у них возникает боль в области тазобедренного сустава, бедра или паха. При этом каждого пациента, у которого возникают такие симптомы, необходимо обследовать на предмет возможного возникновения перелома бедренной кости.

Острые фазовые реакции

Наблюдались острые фазовые реакции или симптомы после введения дозы, такие как лихорадка, миалгия, гриппоподобные симптомы, артралгия и головная боль, большинство из которых возникло в течение трех дней после введения золедроновой кислоты.

Острые фазовые реакции иногда могут быть серьезными или продолжительными. Частоту появления симптомов после введения дозы можно уменьшить путем приема парацетамола или ибупрофена вскоре после введения золедроновой кислоты. Также рекомендуется отложить лечение, если пациент клинически нестабилен из-за возникновения острого заболевания.

Общее

Другие препараты, содержащие золедроновую кислоту в качестве действующего вещества, могут применяться для лечения онкологических заболеваний. Пациентам, получающим Золасопт, не следует применять одновременно такие препараты или другие бисфосфонаты, поскольку комбинированные эффекты этих агентов неизвестны.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 100 мл флакон Золасопта, т.е. практически не содержит натрия.

Применение у детей

Золасопт не назначается детям в возрасте до 18 лет, поскольку недостаточно данных о безопасности и эффективности применения лекарственного средства в данной возрастной группе.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами

Данные о влиянии Золасопта на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы отсутствуют. В случае возникновения побочных эффектов, как головокружение, следует избегать таких видов деятельности.

Применение при беременности и в период лактации

Женщины детородного возраста

Золасопт не рекомендуется женщинам детородного возраста.

Беременность

Золасопт противопоказан при беременности. Нет адекватных данных о применении золедроновой кислоты у беременных. Исследования на животных с золедроновой кислотой показали токсикологические эффекты на репродуктивную функцию, включая пороки развития. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Кормление грудью

Золасопт противопоказан во время кормления грудью. Неизвестно, проникает ли золедроновая кислота в грудное молоко.

Фертильность

Золедроновая кислота была оценена на крысах на предмет потенциальных неблагоприятных воздействий на фертильность родительского поколения и поколения F1. Наблюдалось усиление фармакологических эффектов, которые, как считается, связаны с ингибированием мобилизации кальция в скелете, что приводило к гипокальциемии в период родов, эффектам класса бисфосфонатов, дистонии и досрочному прекращению исследования. Таким образом, эти результаты не позволили определить окончательный эффект золедроновой кислоты на фертильность у людей.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные исследования взаимодействия лекарственных средств с золедроновой кислотой не проводились. Золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму и не влияет на ферменты цитохрома P450 человека *in vitro*. Золедроновая кислота связывается с белками плазмы в незначительном количестве (связывание составляет приблизительно

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

43-55%), поэтому взаимодействия, происходящие в результате замещения лекарственных средств с высокой степенью связывания, маловероятны.

Золедроновая кислота выводится из организма путем почечной экскреции. Следует соблюдать осторожность при применении Золасопта в сочетании с лекарственными средствами, которые могут в значительной степени влиять на функцию почек (например, с аминогликозидами или диуретиками, которые могут вызвать дегидратацию).

У пациентов с нарушением функции почек может увеличиваться системная экспозиция сопутствующих лекарственных препаратов, которые выводятся из организма главным образом почками.

Несовместимость

Раствор Золасопта нельзя смешивать с растворами, которые содержат ионы кальция и другие бивалентные катионы.

Условия хранения и срок годности

Хранить невскрытый флакон при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

После вскрытия флакона раствор химически и физически стабилен в течение 24 часов.

Хранить вскрытый флакон не более 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С.

С микробиологической точки зрения, лекарственное средство должно быть использовано немедленно после вскрытия флакона. В противном случае, за время и условия хранения вскрытого флакона несет ответственность медицинский персонал.

Условия отпуска

По рецепту врача.



Упаковка

100 мл лекарственного средства во флаконе из бесцветного стекла класса I, укупоренном пробкой из бромбутилкаучука покрытой ПТФЭ (тефлон) и обкатанном комбинированным алюминиевым колпачком «флип-офф». На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смилевичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.