

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА ZOLDRIA

СОСТАВ:

действующее вещество: zoledronic acid;

1 флакон содержит кислоты золедроновой моногидрат, что эквивалентно 4 мг кислоты золедроновой безводной;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), натрия.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Код АТС М05В А08.

ПОКАЗАНИЯ

- Адьювантная терапия гормонзависимого рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в предменопаузальный период вместе с гормонотерапией, которая включает применение агонистов гонадотропного релизинг-гормона (GnRH).
- Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани (патологические переломы, компрессия позвоночного ствола, осложнения после хирургических вмешательств и лучевой терапии или гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью), у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях.
- Предотвращения потери массы костной ткани и переломов костей у женщин с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузальный период при лечении ингибиторами ароматазы (AIs).
- Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему веществу (золедроновой кислоты), других бисфосфонатов или любых вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат предназначен только для применения взрослым в условиях специализированного стационара. Препарат вводят только врачи, имеющие опыт введения бисфосфонатов.

Раствор следует готовить в асептических условиях. Перед введением содержимое флакона растворить (восстановить) в 5 мл стерильной воды для инъекций, а затем развести в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. Перед введением необходимо визуальный контроль приготовленного раствора на наличие механических примесей и изменения цвета. После асептического растворения и разбавления готовый раствор желательно применять немедленно. В случае невозможности применения препарата сразу после приготовления его следует поместить в холодильник. При температуре 2-8 ° С раствор остается стабильным в течение 24 часов. Перед введением раствор из холодильника следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры. Готовый раствор Золдрии ввести в виде однократной инфузии в течение не менее 15 мин.

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

Адьювантной терапии гормонзависимых рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в предменопаузальный период вместе с гормонотерапией

Рекомендуемая доза Золдрии составляет 4 мг в виде инфузии каждые 6 месяцев.

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

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

Взрослые и пациенты пожилого возраста

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

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

Предотвращения потери массы костной ткани и переломов костей у женщин с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузальный период при лечении ингибиторами ароматазы (AIs).

Для взрослых и пациентов пожилого возраста рекомендуемая доза при данном показании составляет 4 мг золедроновой кислоты 1 раз в 6 месяцев.

Пациенты также нуждаются в ежедневном назначении препаратов кальция внутрь в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D в сутки.

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза Золдрии составляет 4 мг в виде однократной инфузии. Перед введением и при введении препарата следует обеспечить достаточное гидратацию пациента.

Нарушение функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, возможно после тщательной оценки риска применения препарата и ожидаемой пользы. Клинический опыт применения золедроновой кислоты у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови > 400 мкмоль / л или $> 4,5$ мг / дл отсутствует. Пациентам с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью с уровнем креатинина в сыворотке крови < 400 мкмоль / л или $< 4,5$ мг / дл, коррекция дозы не требуется.

Адъювантной терапии гормонзависимого рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в предменопаузальный период вместе с гормонотерапией и профилактика симптомов, связанных с костной тканью у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях с поражением костей и предотвращения потери массы костной ткани и переломов костей у женщин с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузальный период при лечении ингибиторами ароматазы (AIs).

В начале лечения у женщин на ранней стадии рака молочной железы в период предменопаузы и у пациентов с множественной миеломой или метастатическим поражением костей вследствие солидной опухоли следует определить уровень креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина. КК рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта уровня креатинина в сыворотке крови. Золдрия не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек до начала терапии (клиренс креатинина < 30 мл / мин). Клинические исследования по применению золедроновой кислоты пациентам с уровнем креатинина в сыворотке крови ≥ 265 мкмоль / л или $\geq 3,0$ мг / дл не проводились.

Пациентам на ранней стадии рака молочной железы в период предменопаузы или пациентам с метастатическим поражением костей при нарушении функции почек легкой или умеренной степени тяжести до начала терапии, определялось для данной категории (клиренс креатинина 30-60 мл / мин), рекомендуются следующие дозы препарата:

Начальный уровень клиренса креатинина, мл / мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты, мг	Рекомендуемый объем восстановленного раствора, мл
> 60	4	
50-60	3,5 *	4,4
40-49	3,3 *	4,1
30-39	3 *	3,8

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

Взятую количество восстановленного раствора следует развести в 100 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% глюкозы. Дозу следует вводить в виде разовой / в инфузии в течение не менее 15 мин.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы Золдрии, при нарушении функции почек лечение следует отменить. Сообщалось, что в клинических исследованиях нарушения функции почек было определено следующим образом:

- для пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови (<1,4 мг / дл или <124 мкмоль / л) повышение на 0,5 мг / дл или 44 мкмоль / л;
 - для пациентов с измененным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови (> 1,4 мг / дл или > 124 мкмоль / л), повышение на 1 мг / дл или 88 мкмоль / л.
- Также сообщалось, что в клинических исследованиях терапию Зометы восстанавливали после возвращения уровня креатинина до первоначального уровня в пределах 10% начальной величины. Терапию Золдрией следует восстанавливать в той же дозе, что и до прерывания лечения.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

В течение трех дней после применения золедроновой кислоты обычно наблюдаются острофазных реакции, симптомы которых включают боль в костях, лихорадка, слабость, артралгии, миалгии и озноб, эти симптомы обычно исчезают в течение нескольких дней.

Ниже приведены важные обнаружены побочные реакции золедроновой кислоты при утвержденных показаниях: нарушение функции почек, некроз челюсти, острофазных реакции, гипокальциемия, глазные побочные эффекты, фибрилляция предсердий, анафилаксии.

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

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, головокружение, нарушения вкуса, гипестезия, гиперестезия, тремор, сонливость.

Со стороны психики: расстройства сна, озабоченность, спутанность сознания.

Нарушение функции зрения: конъюнктивиты, помутнение зрения, склерит и воспаление глазницы, увеит, эписклерит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, анорексия, запор, диарея, боль в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, Бронхоконстрикция.

Со стороны кожи и подкожных тканей: гипергидроз, зуд, сыпь (включая эритематозные и макулярные высыпания), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль, скованность суставов, мышечные судороги, остеонекроз челюсти.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий, гипотензия, вызывает обмороки и циркуляторный коллапс, брадикардия.

Со стороны почек и мочеполовой системы : почечные нарушения, острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек.

Общие нарушения и реакции в месте применения препарата: лихорадка, гриппоподобный состояние (включая усталость, озноб, недомогание и приливы), реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, припухлость, затвердение), астения, периферический отек боль в груди, увеличение массы тела, анафилактические реакции / шок, крапивница.

Отклонение лабораторных показателей: гипофосфатемия, повышение уровня креатинина и мочевины в крови, гипокальциемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипернатриемия.

Постмаркетинговые наблюдения золедроновой кислоты.

Нарушение функции почек

Применение золедроновой кислоты было связано с сообщениями об ухудшении функции почек. Нежелательные явления нарушений функции почек, которые предусматривались связанными с Зометы, наблюдались у пациентов с распространенными злокачественными заболеваниями, поражающими кости: множественная миелома, рак простаты, рак молочной железы, рак легких и другие солидные опухоли. Факторы, которые могут повышать возможность нарушения функции почек, включают дегидратацию, предыдущее нарушение функции почек, многократные курсы лечения золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами, а также одновременное применение других нефротоксических средств или сокращения рекомендованного времени инфузии. Сообщалось о случаях ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновения необходимости проведения гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг.

Остеонекроз челюсти

О случаях остеонекроза (в основном челюсти) преимущественно сообщается в пациентов с онкологическими заболеваниями, которые получали Зометы. Многие из этих пациентов имел признаки местной инфекции, включая остеомиелит. Большинство зафиксированных случаев были связаны со стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба и другими у пациентов с онкологическими заболеваниями. Остеонекроз челюсти имеет много установленных факторов риска, в частности диагностирован рак, сопутствующая терапия (например химиотерапия, лучевая терапия, кортикостероиды) и сопутствующие заболевания (например анемия, коагулопатии, инфекции, имеющиеся заболевания ротовой полости).

Хотя причинно-следственная связь не установлена, этим пациентам рекомендуется избегать инвазивных стоматологических процедур.

Фибрилляция предсердий

Сообщалось, что у пациенток с постменопаузальных остеопорозом, принимавших Зометы, наблюдается незначительное повышение частоты развития фибрилляции предсердий. Причина возникновения повышенной частоты развития фибрилляции предсердий неизвестна.

Гострофазных реакции

Эти нежелательные реакции представлены симптомокомплексом, включая лихорадку, миалгии, головная боль, боль в конечностях, тошнота, рвота, диарея и артралгию. Эти нежелательные реакции могут начинаться менее чем через 3 дня после инфузии золедроновой кислоты, также по этой реакции применяют термины «гриппоподобни» и «послядозови» симптомы.

Атипичные переломы бедренной кости

У пациентов, применяющих Зометы, могут наблюдаться острые пидвертлюгови и диафизальни переломы бедренной кости (нежелательная реакция класса бисфосфонатов).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинический опыт терапии острой передозировки золедроновой кислоты ограничен. Пациентам, которым применили дозу, превышающую рекомендованную, следует находиться под постоянным контролем, так как может возникнуть нарушение функции почек (в т.ч. почечная недостаточность), изменение электролитного состава сыворотки (в т.ч. концентраций кальция, фосфатов и магния). При возникновении гипокальциемии показано проведение инфузии кальция глюконата по клиническим показаниям.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ИЛИ КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Препарат противопоказан в период беременности и кормления грудью.

ДЕТИ

Безопасность и эффективность применения золедроновой кислоты детям не установлена, поэтому препарат не следует применять в педиатрической практике.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Общие

Перед введением Золдрии следует убедиться в достаточном гидратации пациентов, включая пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек.

Следует избегать гипергидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

Стандартные метаболические параметры, связанные с гиперкальциемией, такие как уровни кальция, фосфатов и магния, необходимо тщательно проверить после начала терапии Золдрией. Если возникает гипокальциемия, гипофосфатемия или гипوماгнемия, может возникнуть необходимость в кратковременной дополнительной терапии.

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

Пациентам, которые получают терапию Золдрией, не следует одновременно лечиться Зометы.

Пациентам, которые получают терапию Золдрией, также не следует применять любые другие бисфосфонаты одновременно.

Безопасность и эффективность применения Золдрии в педиатрической практике до сих пор не установлены.

Нарушение функции почек

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

При принятии решения о лечении пациентов с метастазами в кости, с целью предотвращения симптомов, связанных с позвоночником, следует учитывать, что начало эффекта наступает через 2-3 месяца.

Были сообщения о почечных дисфункциях, связанных с применением бисфосфонатов. Факторы, которые увеличивают возможность нарушения функции почек, включают дегидратацию, нарушение функции почек в анамнезе, многократные циклы золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксических средств или проведение инфузии в более короткий срок, чем было рекомендовано до сих пор. Хотя при введении золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин риск уменьшается, ухудшение функции почек возможно.

Сообщалось, что повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдается также у некоторых пациентов, постоянно принимающих препарат в рекомендованных дозах для предотвращения возникновения симптомов, связанных с позвоночником, хотя это происходит довольно редко.

Перед приемом каждой дозы Золдрии у пациентов необходимо оценивать уровень креатинина в сыворотке крови. После начала лечения пациентам с метастазами в кости и женщинам с ранней

стадией рака молочной железы в постменопаузальный период во время лечения ингибиторами ароматазы (AIs) при предотвращении потери массы костной ткани и переломов костей при незначительных или умеренных нарушениях функции почек рекомендуются более низкие дозы золедроновой кислоты (см . таблицу в разделе «Способ применения и дозы»). У пациентов, у которых наблюдаются признаки ухудшения функции почек во время лечения, прием препарата можно восстанавливать только тогда, когда уровень креатинина вернется к исходному значению заключенных пределах 10% от начальной величины.

За возможного влияния бисфосфонатов, в том числе Золдрии, на функцию почек, отсутствие развернутых данных по клинической безопасности у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (в клинических испытаниях определяется как креатинин сыворотки > 400 мкмоль / л или > 4,5 мг / дл для пациентов с гиперкальциемией, что индуцированная опухолью, и креатинин сыворотки > 265 мкмоль / л или > 3 мг / дл для пациентов с метастазами в кости и у женщин с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузальный период во время лечения ингибиторами ароматазы (AIs) при предотвращении потери массы костной ткани и переломов костей соответственно) в начале и только ограниченными фармакокинетическими данным у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью в начале (клиренс креатинина <30 мл / мин), применение Золдрии пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.

Нарушение функции печени

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

Остеонекроз челюсти

О остеонекроз челюсти преимущественно сообщалось в онкологических пациентов, получающих схемы лечения, включая бисфосфонаты, в том числе и Зометы. Многие из этих пациентов получали также химиотерапию и кортикостероиды. Большинство зафиксированных случаев были связаны со стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба. Многие имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит.

Пациентам с сопутствующими факторами риска (например рак, химиотерапия, терапия кортикостероидами, недостаточная гигиена полости рта) до начала лечения бисфосфонатами необходимо проводить осмотр полости рта с соответствующей стоматологической профилактикой.

Во время терапии этим пациентам по возможности следует избегать инвазивных стоматологических процедур. Пациентов, у которых во время терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти, стоматологическая операция может ухудшить состояние. Отсутствуют данные относительно пациентов, нуждающихся в стоматологических процедурах, чтобы предположить, снижает риск развития остеонекроза челюсти прекращения лечения бисфосфонатами или нет. Врач, давая клиническую оценку, должен руководствоваться планом ведения каждого пациента, основанным на индивидуальной оценке пользы / риска.

Костно-мышечная боль

Сообщалось о сильном, иногда инвалидизирующий боль в костях, суставах и / или мышцах у пациентов, применяющих бисфосфонаты. Однако такие сообщения были единичными. Эта категория препаратов включает и Зометы. Время до начала появления симптомов варьировал от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. У большинства пациентов после прекращения лечения происходило уменьшение выраженности симптомов. В данной категории пациентов отмечали рецидив симптомов, если лечение возобновляли тем же лекарственным средством или другим бисфосфонатов.

Атипичный перелом бедренной кости

Атипичные пидвертлюгови и диафизарные переломы бедренной кости были зарегистрированы во время терапии бисфосфонатами, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение остеопороза. Эти поперечные или короткие косые переломы могут произойти в любом месте вдоль бедра от чуть ниже малого вертела до чуть выше надмыщелка. Эти переломы возникают после минимальной травмы или без нее, и некоторые пациенты испытывают боль в бедре или паху, часто ассоциируется с рентгенологическими признаками стресс-перелома, за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедра. Переломы часто двусторонние, поэтому вторую бедренную кость необходимо обследовать у пациентов бисфосфонатний терапии, перенесших перелом бедренной кости. Также сообщали о длительное заживление таких переломов. На основании индивидуальной оценки риска и пользы к обследованию пациента

следует подумать о прекращении бисфосфонатной терапии у пациентов с подозрением на атипичные переломы бедра.

Во время лечения пациентов бисфосфонатами необходимо рекомендовать сообщать о любой боли в тазу, бедре или паху, а любого пациента с такими симптомами следует обследовать на наличие неполного перелома бедренной кости.

СПОСОБНОСТЬ ВЛИЯТЬ НА СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ ПРИ УПРАВЛЕНИИ АВТОТРАНСПОРТОМ ИЛИ РАБОТЕ С ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Исследование о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Но учитывая побочные реакции препарата, не рекомендуется во время приема препарата управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Не сообщалось о каких-либо клинически значимых взаимодействиях с другими лекарственными средствами, которые широко применяются, - противоопухолевыми препаратами, антибиотиками и анальгетиками.

По данным, полученным в исследованиях *in vitro*, золендроновая кислота не имеет существенного связывания с белками плазмы крови и не ингибирует ферменты системы цитохрома P450. Однако специальные клинические исследования по изучению лекарственного взаимодействия не проводились.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов, поскольку они могут вызывать аддитивный эффект, вследствие чего уровень кальция в сыворотке крови может оставаться сниженным дольше, чем нужно. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и петлевых диуретиков, поскольку они могут вызвать аддитивный эффект, в результате чего может возникнуть гипокальциемия. Следует соблюдать осторожность при назначении Золдрии и других потенциально нефротоксических препаратов. Следует также иметь в виду возможность развития гипомagneмизма течение лечения.

У пациентов с множественной миеломой при в / в введении бисфосфонатов в комбинации с талидомидом клинически значимых взаимодействий не отмечено.

О остеонекрозе челюсти сообщалось у пациентов, получающих одновременное лечение Зометы и антиангиогенными лекарственными средствами.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакологические.

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

Селективное действие бисфосфонатов на кости базируется на их высокой родства с минерализованной костной тканью, однако молекулярный механизм, приводящий к ингибированию остеокластов активности, на сегодня не выяснен. В исследованиях на животных было установлено, что золендроновая кислота ингибирует костную резорбцию без негативного влияния на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

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

In Vivo - ингибирование остеобластной костной резорбции, которая действует на структуру микрокристаллического матрикса кости, уменьшает опухолевый рост, антиангиогенное действие, противоопухолевое действие.

In Vitro - ингибирование остеобластной пролиферации, цитостатическое действие, проапоптотическое действие на опухолевые клетки, синергический цитостатический эффект с другими противоопухолевыми лекарствами, антиадгезивное и антиинвазивное действие.

Фармакокинетика.

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

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменные концентрации препарата быстро увеличиваются, достигая пика в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10% пикового значения после 4:00 и <1% от пикового значения - после 24 часов с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, не превышают 0,1% от пика до второй инфузии на 28-й день. Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодом полураспада $T_{1/2\alpha} = 0,24$ часа и $T_{1/2\beta} = 1,87$ часа и длительная фаза с конечным периодом полувыведения $T_{1/2\gamma} = 146$ часов. Не отмечено кумуляции препарата в плазме крови при повторных введениях каждые 28 дней. Зомеры метаболизируется и выводится почками в неизменном виде. В течение первых 24 часов в моче обнаруживается $39 \pm 16\%$ введенной дозы. Остальное количество препарата связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий клиренс препарата в организме составляет $5,04 \pm 2,5$ л / ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на кривую зависимости концентрации от времени в плазме (AUC).

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

Данные по фармакокинетике золедроновой кислоты у пациентов с гиперкальциемией и почечной недостаточностью отсутствуют. По данным, полученным *in vitro*, Зомеры ингибирует фермент Р450 человека и не подвергается биотрансформации; по данным экспериментальных исследований, проведенных на животных, с калом выводится менее 3% введенной дозы позволяет предполагать, что состояние функции печени не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина, почечный клиренс составляет $5 \pm 33\%$ клиренса креатинина, достигавший в среднем 84 ± 29 мл / мин (диапазон 22-143 мл / мин) в 64 онкологических пациентов, включенных в исследование. Анализ группы пациентов показал, что у пациентов с клиренсом креатинина 20 мл / мин (острая почечная недостаточность) или 50 мл / мин (средняя почечная недостаточность) относительный клиренс золедроновой кислоты - 37% или 72% соответственно. Однако данные с таковой у больных с острой почечной недостаточностью (<30 мл / мин) ограничены.

Показана низкое сродство золедроновой кислоты с клеточными компонентами крови. Связывание с белками плазмы крови низкое (около 56%) и не зависит от концентрации золедроновой кислоты.

Особые популяции.

Дети

Ограниченные фармакокинетические данные у детей с тяжелой формой несовершенного остеогенеза позволяют предположить, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей в возрасте от 3 до 17 лет, аналогичная действия, которая у взрослых при применении в эквивалентных мг / кг дозах.

Возраст, масса, пол и клиренс креатинина, как оказалось, не влияют на системную экспозицию золедроновой кислоты.

ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

порошок или масса белого или почти белого цвета.

НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

С целью предотвращения несовместимости восстановлен раствор препарата Зождрия подлежит разведению в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы. Препарат нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащие кальций и другие двухвалентные

катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии с использованием отдельной системы для инфузий.

В исследованиях со стеклянными флаконами, а также несколькими типами инфузионных пакетов и инфузионных систем, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно заполненных 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы), показано отсутствие несовместимости с вышеупомянутыми упаковочными материалами.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C в недоступном для детей месте.

После растворения (восстановление) в 5 мл воды для инъекций раствор пригоден для дальнейшего разведения в стерильном физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы в течение 24 часов при хранении при температуре 2-8 ° C.

После разведения в стерильном физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы приготовленный раствор пригоден для применения 24 часа при хранении при температуре 2-8 ° C.

УПАКОВКА

Золдрия во флаконе из бесцветного стекла с резиновой пробкой, обжатый алюминиевым колпачком с цветным полипропиленовым диском. По 1 флакону, помещенном в пластиковый лоток, в пачке из картона.

КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА

По рецепту

ИЗГОТОВИТЕЛЬ

Cipla Ltd.

МЕСТОПРОИЗВОЖДЕНИЕ

Центральный офис: Мумбаи Централ, Мумбаи – 400 008, Индия.