

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата**

5465 - 2016

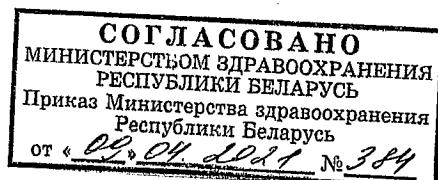
**АКЛАСТА
(ACLASTA®)**

Состав:

действующее вещество: zoledronic acid;

100 мл раствора содержит 5 мг золедроновой кислоты (безводной), что соответствует 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрата;

вспомогательные вещества: маннит (Е421), натрия цитрат, вода для инъекций.



Форма выпуска. Раствор для инфузий.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Код АТС М05 ВА08.

Клинические характеристики.**Показания.**

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

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

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

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

Лечение костной болезни Педжета у взрослых.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо компоненту препарата или к любым бисфосфонатам. Гипокальциемия. Беременность и период грудного вскармливания. Пациенты, у которых клиренс креатинина менее 35 мл/мин или пациенты, имеющие признаки острого нарушения функции почек.

Дозы и способ применения.**Дозирование****Остеопороз**

Для лечения постменопаузного остеопороза, остеопороза у мужчин и для лечения глюокортикоид-индуцированного остеопороза рекомендуемая доза препарата Акласта составляет одна внутривенная инфузия 5 мг в/в 1 раз в год.

Оптимальная продолжительность терапии остеопороза с применением бисфосфонатов установлена не была. Необходимость продолжения лечения необходимо периодически повторно пересматривать на основании оценки пользы и потенциального риска применения Акласта у каждого отдельного пациента, в частности при продолжительности лечения 5 и более лет.

У пациентов с недавним переломом шейки бедра инфузию препарата Акласта рекомендуется осуществлять через две и более недель после восстановительного вмешательства по поводу перелома (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Болезнь Педжета

Для лечения болезни Педжета препарат Акласта назначают только врачи с опытом лечения костной болезни Педжета. Рекомендуемая доза составляет 1 внутривенная инфузия 5 мг Акласты однократно. Повторное лечение препаратом при болезни Педжета: После первого лечения препаратом Акласта по поводу костной болезни Педжета среди пациентов наблюдался период продолжительной ремиссии. Повторное лечение у пациентов с рецидивом представляет собой дополнительное внутривенное инфузционное введение 5 мг препарата Акласта по истечении одного или более года после первого введения препарата. Данных о повторном лечении костной болезни Педжета очень мало (см. раздел «Фармакодинамика»).

Перед введением Акласты следует обеспечить адекватную гидратацию организма пациентов. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста и пациентов, получающих диуретики. При терапии Акластой рекомендуется обеспечить надлежащее поступление кальция и витамина D в организм. Пациентам с болезнью Педжета необходимо обеспечить адекватное поступление кальция в дозах соответствующих не менее 500 мг элементарного кальция два раза в сутки в течение не менее 10 суток после введения Акласты (см. раздел «Меры предосторожности»).

У пациентов с недавним переломом шейки бедра рекомендуется за 2 недели до инфузии Акласты однократно принять витамин D в нагрузочных дозах от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно).

Особые группы пациентов**Пациенты с нарушением функции почек**

Применение препарата Акласта у пациентов с клиренсом креатина <35 мл/мин противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

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

Пациенты с нарушенной функцией печени

Нет необходимости в коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пожилые пациенты (≥65 лет)

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

Дети и подростки

Безопасность и эффективность Акласта у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данных нет.

Продолжительность лечения

Оптимальная продолжительность использования препарата Акласта не была определена для длительного использования. Все пациенты, принимающие Акласту должны периодически повторно оцениваться для оптимального ответа на терапию и необходимости продолжения лечения в течение более длительного периода в зависимости от их реакции на лечение, риска переломов и сопутствующих заболеваний.

У пациентов с низким уровнем риска переломов следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата после первых 3-х лет лечения, в то время как у пациентов с высокой степенью риска следует рассмотреть вопрос о продолжении регулярной терапии. У пациентов, прекративших терапию, риск переломов должен быть периодически переоценен (каждые 2-3 года) и при необходимости возобновлено лечение.

Способ применения**Для внутривенного введения.**

Акласта (5 мг на 100 мл готового для инфузии раствора) вводится внутривенно через систему с установленной стабильной скоростью инфузии. Время инфузии должно составлять не менее 15 минут.

Побочные эффекты.**Резюме профиля безопасности**

Общие процентные показатели числа пациентов, у которых возникали побочные реакции после первого, второго и третьего инфузационного введения препарата составляли 44,7%,

16,7% и 10,2%. Отдельные побочные реакции после первой инфузии возникали со следующей частотой: повышение температуры тела (17,1 %), миалгия (7,8 %), гриппоподобные симптомы (6,7 %), артрит (4,8 %) и головная боль (5,1 %). Частота этих побочных реакций заметно снижалась при последующих ежегодных введениях препарата Акласта. Большая часть этих реакций возникала в течение первых трех дней после введения препарата Акласта. 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 препарата, соответственно).

В исследовании HORIZON – базовое исследование переломов (Pivotal Fracture Trial, PFT) (см. раздел «Фармакодинамика»), общая частота фибрилляции предсердий составляла 2,5% (96 из 3 862) и 1,9% (75 из 3 852) пациентов, получавших соответственно акласта и плацебо. У пациентов, получавших Акласта, 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 3852). 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 Акласта и группе плацебо были сравнимы (2,6% и 2,1% соответственно). Совокупные показатели частоты серьезных нежелательных явлений в виде фибрилляции предсердий в группе Акласта и группе плацебо составляли, соответственно, 1,3% и 0,8%.

Табличный перечень побочных реакций

Ниже в таблице 1 перечислены побочные реакции в зависимости от системно-органных классов MedDRA и в зависимости от частоты возникновения реакций. Частота возникающих явлений определяется следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100, < 1/10$); нечастые ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); редкие ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); очень редкие ($< 1/10\ 000$), и частота неизвестна (установить согласно имеющимся данным невозможно). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания тяжести.

Таблица 1

Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Нечастые</i>	Грипп, назофарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>Нечастые</i>	Анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Частота неизвестна**</i>	Реакции гиперчувствительности, включая редкие случаи бронхоконстрикции, крапивницы и ангионевротического отека, и очень редкие случаи анафилактических реакций/шока
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Частые</i> <i>Нечастые</i> <i>Частота неизвестна**</i>	Гипокальциемия* Анорексия, снижение аппетита Дегидратация вследствие симптоматики, возникающей после приема препарата, как, например, лихорадка, рвота и диарея; гипофосфатемия.
Психические расстройства	<i>Нечастые</i>	Бессонница, тревожность
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Частые</i> <i>Нечастые</i>	Головная боль, головокружение Летаргия, парестезия, сонливость, трепор, синкопа, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения	<i>Частые</i> <i>Нечастые</i> <i>Редкие</i> <i>Частота неизвестна**</i>	Гиперемия глаза Конъюнктивит, боль в глазах Увеит, эписклерит, ирит Склерит и воспаление глазницы
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	<i>Нечастые</i>	Вестибулярное головокружение
Нарушения со стороны сердца	<i>Частые</i> <i>Нечастые</i>	Фибрилляция предсердий Сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов	<i>Нечастые</i> <i>Частота неизвестна**</i>	Гипертензия, приливы Гипотензия (у некоторых пациентов были фоновые факторы риска)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Нечастые</i>	Кашель, одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Частые</i> <i>Нечастые</i>	Тошнота, рвота, диарея Диспепсия, боль в верхних отделах живота, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, эзофагит, зубная боль, гастрит [#]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Частные</i> <i>Нечастые</i>	Ночная потливость Сыпь, гипергидроз, зуд, эритема.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	<i>Частные</i> <i>Нечастые</i> <i>Редкие</i> <i>Очень редкие</i> <i>Частота неизвестна**</i>	Миалгия, артраптальгия, боль в костях, боль в спине, боль в конечностях Боль в шее, ригидность скелетных мышц, отечность суставов, спазмы мышц, скелетно-мышечная боль в грудной клетке, скелетно-мышечная боль, ригидность суставов, артрит, мышечная слабость. Атипичные подвертальные и диафизарные переломы бедренной кости† (нежелательные реакции всего класса препаратов - бисфосфонатов) Остеонекроз наружного слухового прохода (побочная реакция всего класса бисфосфонатов) Остеонекроз челюсти (см. разделы «Меры предосторожности» и «Побочные эффекты», подраздел Эффект класса препаратов)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Нечастые</i> <i>Частота неизвестна**</i>	Повышение уровня креатинина крови, поллакиурия, протеинурия Нарушение функции почек. В редких случаях среди пациентов, у которых была скомпрометирована функция почек или имелись другие факторы риска, включая пожилой возраст, сопутствующий прием нефротоксических препаратов, сопутствующую терапию диуретиками, или дегидратацию, в периоде после выполнения инфузии препарата наблюдалась почечная недостаточность,

требовавшая проведения экстренной диагностики
повлекшая летальный исход (см. разделы
«Меры предосторожности» и «Побочные
эффекты», подраздел эффект класса
препараторов).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

<i>Частые</i>	<i>Очень частые</i>
<i>Частые</i>	

Нечастые

*Частота неизвестна***

Лихорадка

Гриппоподобные симптомы, лихорадка, утомление, астения, боль, недомогание, реакции в месте инфузии

Периферические отеки, жажда, острофазные реакции, некардиогенная боль в грудной клетке

Обезвоживание, вторичное по отношению к реакциям острой фазы (симптомы после приёма дозы, такие как гипертермия, рвота и диарея).

Лабораторные и инструментальные данные	<i>Частые</i>	Повышение уровня С-реактивного белка
	<i>Нечастые</i>	Снижение уровня кальция в крови

Наблюдалось у пациентов, получающих сопутствующую терапию глюкокортикоидами.

* Часто только при болезни Педжета.

** На основании данных, полученных в период после выхода препарата на рынок. Согласно доступным данным частоту установить невозможно.

† Выявлены на основании данных, полученных в период после выхода препарата на рынок.

Описание отдельных побочных реакций

Эффект класса препаратов:

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 нарушением функции почек в анамнезе или дополнительными факторами риска (например, 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 одноразового применения препарата.

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

Гипокальциемия

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

В ходе исследования болезни 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 Акласта у пациентов, включенных в исследование, и у 21% пациентов, получавших препарат Акласта в исследованиях болезни Педжета. При последующих инфузиях частота гипокальциемии была значительно ниже.

В исследовании постменопаузного остеопороза, исследовании профилактики клинических переломов после берелома бедра, и исследовании болезни Педжета все пациенты получали достаточное количество витамина D и кальция (см. также раздел «Дозы и способ применения»). 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 приема препарата Акласта (см. раздел «Дозы и способ применения»).

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 больных, 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, имевшееся до начала лечения заболевание зубов). Хотя причинно-следственная связь установлена не была, рекомендуется избегать стоматологических операций, поскольку процесс выздоровления может затягиваться (см. раздел «Меры предосторожности»). В крупном клиническом исследовании среди 7 736 пациентов наблюдался только 1 случай развития остеонекроза челюсти у пациента, которому вводили Акласту, и 1 случай у пациента, который принимал плацебо. Оба случая закончились нормализацией состояния.

Реакции острой фазы

Общий процент пациентов, сообщивших о реакциях острой фазы или симптомах после приема препарата (включая серьезные случаи) после введения Акласты, следующий (частоты, полученные из исследования при лечении постменопаузального остеопороза): лихорадка (18,1%), миалгия (9,4%), гриппоподобные симптомы (7,8%), артрит (6,8%) и головная боль (6,5%), большинство из которых возникли в первые 3 дня после приема Акласты. Большинство этих симптомов были от легкой до умеренной по своей природе и исчезли в течение 3 дней после начала события. Частота этих симптомов уменьшилась с последующими ежегодными дозами Акласты. Процент пациентов, у которых возникли побочные реакции, был ниже в меньшем исследовании (19,5%, 10,4%, 10,7% после первой, второй и третьей инфузии соответственно), где применялась профилактика побочных реакций (см. раздел «Меры предосторожности»).

Передозировка.

О случаях передозировки не сообщалось. В случае передозировки, которая приводит к клинически значимой гипокальциемии, компенсация состояния может быть достигнута дополнительным использованием кальция перорально и/или инфузией кальция глюконата.

Женщины детородного возраста, беременность, грудное вскармливание, фертильность.

Женщины детородного возраста

В случае наступления беременности в период лечения бисфосфонатами возможен риск повреждения плода (напр., скелетные и другие аномалии). Не установлено влияния на этот риск таких факторов, как время между прекращением терапии бисфосфонатами и зачатием, вид бисфосфоната и способ его применения (см. раздел «Противопоказания»).

Беременность

5465 - 2016

Акласта противопоказана при беременности (см. раздел «Противопоказания»). Исследования на крысах продемонстрировали токсическое влияние препарата на репродуктивную функцию. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Грудное вскармливание

Акласта противопоказана при грудном вскармливании (см. раздел «Противопоказания»).

Фертильность

Золедроновую кислоту оценивали на крысах на предмет возможного отрицательного влияния на фертильность родительских особей и особей 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), дистоции и раннему прекращению исследования. Таким образом, эти результаты не позволили точно установить определенное влияние препарата Акласта на фертильность у человека.

Дети.

Акласту не рекомендуется назначать детям в возрасте до 18 лет, поскольку недостаточно данных о безопасности и эффективности применения препарата в данной возрастной группе.

Меры предосторожности.

Функция почек

Применение Акласты противопоказано пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <35 мл/мин), в связи с повышенным риском развития почечной недостаточности в этой популяции. При применении Акласты наблюдались случаи нарушения функции почек, особенно среди пациентов с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо других факторов риска, включая пожилой возраст, сопутствующий прием нефротоксических препаратов, сопутствующую терапию диуретиками или дегидратацию. Нарушение функции почек наблюдалось у пациентов после однократного применения препарата. 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 каждой очередной дозой Акласты. Клиренс креатинина должен рассчитываться с учетом массы тела пациента по формуле Кокрофта-Гаулта.
 - Кратковременное повышение сывороточного креатинина может быть больше у пациентов с изначально нарушенной функцией почек. Промежуточный мониторинг клиренса креатинина рекомендуется пациентам, у которых выявлены факторы риска развития нарушений функции почек.
 - При сопутствующем применении других лекарственных препаратов, способных влиять на функцию почек, Акласту следует применять с осторожностью.
 - Перед применением Акласты, особенно у пожилых и получающих терапию диуретическими препаратами пациентов, необходимо обеспечить достаточную степень гидратации.
 - Однократная дозы Акласты не должна превышать 5 мг, а длительность инфузии должна составлять не менее 15 минут.

Гипокальциемия

Ранее существующую гипокальциемию необходимо лечить адекватным приемом кальция и витамина D до начала терапии Акластой. Другие нарушения минерального обмена необходимо также эффективно лечить (например, уменьшение паращитовидной железы,

нарушение абсорбции кальция в кишечнике). Врач должен Решательным образом контролировать этих пациентов.

Костная болезнь Педжета характеризуется высоким уровнем костного обмена. Вследствие быстрого наступления эффекта золедроновой кислоты в отношении костного обмена в течение первых 10 дней после инфузии препарата Акласта возможно развитие преходящей гипокальциемии, иногда симптоматической. На фоне назначения препарата Акласта рекомендуется прием достаточной дозы кальция и витамина D. Как дополнение, пациентам с болезнью Педжета настоятельно рекомендуется принимать адекватную дозу препарата кальция, соответствующую не менее чем по 500 мг элементарного кальция 2 раза в день, как минимум в течение первых 10 дней после введения препарата Акласта.

Следует проинформировать пациентов о симптомах гипокальциемии и обеспечить адекватный клинический мониторинг в период риска. Рекомендуется определять у пациентов с болезнью Педжета уровень кальция в сыворотке до инфузии препарата Акласта.

Сообщалось о нечастых случаях тяжелых и приводящих к временной нетрудоспособности болей в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, принимающих бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту.

Остеонекроз челюсти

Об остеонекрозе челюсти сообщалось в постмаркетинговых отчетах у пациентов, которые проходили курс лечения препаратом Акласта (золедроновой кислотой) по поводу остеопороза.

Начало лечения или проведение очередного курса лечения должно быть отложено у пациентов с неизлечимыми открытыми повреждениями мягких тканей ротовой полости. Пациентам с сопутствующими факторами риска до начала лечения препаратом Акласта рекомендуется проходить стоматологическое обследование с проведением надлежащей стоматологической профилактики.

При оценке индивидуального риска развития остеонекроза челюсти следует рассматривать следующие факторы риска:

- Потенцирование эффектов лекарственного средства, которое ингибирует костную резорбцию (повышенный риск для сильнодействующих веществ), способ введения (повышенный риск для парентерального введения) и суммарная доза препаратов, влияющих на костную резорбцию.
- Диагностированный рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекции), курение.
- Сопутствующая терапия: химиотерапия, лучевая терапия шеи и головы, использование ингибиторов ангиогенеза, кортикоидов.
- Стоматологические заболевания в анамнезе, недостаточная гигиена полости рта, заболевания пародонта, плохо подогнанные зубные протезы, 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 Акласта 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 отеонекроз челюсти, должен быть разработан совместно лечащим врачом и хирургом-стоматологом с опытом лечения остеонекроза челюсти. Следует рассматривать временное прерывание лечения золедроновой кислоты до улучшения состояния и уменьшения факторов риска, если это возможно.

Остеонекроз наружного слухового прохода

5465 - 2016

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Акласта – текст инструкции по медицинскому применению (одновременно лицензия на введение в обращение отменена)

Сообщалось об остеонекрозе наружного слухового прохода при долгосрочной терапии бисфосфонатами. Возможные факторы риска развития остеонекроза наружного слухового прохода 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, у которых есть симптомы, связанные с ухом, включая хронические инфекции уха.

Атипичный перелом бедра

При терапии бисфосфонатами сообщалось о случаях возникновения атипичных подвертебельных переломов и переломов 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 надмыщелкового 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; поэтому у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами и у которых возник перелом диафиза бедренной кости, необходимо проводить оценку 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.

Во время лечения бисфосфонатами, включая Акласту, 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.

Реакции острой фазы

Наблюдались реакции острой фазы (РОФ) или симптомы после введения дозы, такие как лихорадка, миалгия, гриппоподобные симптомы, артрит и головная боль, болезненство из которых возникали в течение трех дней после введения Акласты.

РОФ иногда могут быть серьезными или продолжительными. Частоту появления симптомов после введения дозы можно уменьшить путем приема парацетамола или ибупрофена вскоре после введения Акласты. Также рекомендуется отложить лечение, если пациент клинически нестабилен из-за острого заболевания, и реакция острой фазы может быть проблематичной (см. раздел «Побочные эффекты»).

Общие

Симптомы недомогания, возникающие в течение первых трех дней после введения препарата Акласта, могут быть уменьшены приемом парацетамола или ибупрофена вскоре введения препарата.

Другие препараты, содержащие в качестве активного вещества золедроновую кислоту, применяются по онкологическим показаниям. Такие препараты или любой другой бисфосфонат нельзя назначать пациентам, уже получающим лечение препаратом Акласта, одновременно.

Этот лекарственный препарат содержит в 100 мл флаконе 23 мг (менее 1 ммоль) натрия, то есть, может быть отнесен к препаратам, не содержащим натрия.

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

Акласта не оказывает или оказывает крайне слабое влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами. Такие побочные реакции, как головокружение,

5465 - 2016

СОГЛАСОВАНО
Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Республики Беларусь

могут отрицательно повлиять на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами, несмотря на то, что прямых исследований подобных влияний препарата Акласта не проводилось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.
Специальные исследования взаимодействия лекарственных средств с золедроновой кислотой не проводились. Золедроновая кислота систематически не метаболизируется и не влияет на энзимы цитохрома P450 человека *in vitro*. 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 Акласты в сочетании с препаратами, 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.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия.

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

Селективное действие бисфосфонатов предопределено их высоким сродством 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 фарнезиллирофосфатсинтаза, но это не исключает и другие механизмы. Относительно большая длительность действия золедроновой кислоты предопределена высоким сродством ее связывания с активным центром фарнезиллирофосфатсинтазы и сродством к связыванию с костными минералами.

Фармакодинамические эффекты.

Лечение Акластой быстро уменьшает интенсивность метаболизма в костной ткани: от повышенных в постклиматический 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 в лечении постменопаузального остеопороза (ПКО).

Эффективность и безопасность препарата Акласта в дозе 5 мг один раз в год в течение 3 лет была продемонстрирована в выборке женщин в постменопаузе (7 736 женщин в возрасте 65-89 лет) с: Т-баллом минеральной плотности кости (МПК) в области шейки береной 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, ралоксилен, тамоксилен, гормонзаместительную терапию, тиболон; но не включались другие бисфосфонаты. Все женщины получали 1000 – 1500 мг элементарного кальция и 400 – 1200 МЕ витамина D в сутки.

Акласта – текст инструкции по медицинскому применению (одновременно действует как инструкция по медицинскому применению и инструкция по охране труда)

Влияние на морфометрические вертебральные переломы

Акласта значительно снижает частоту развития одного и более новых вертебральных переломов в течение трех лет уже по истечении одного года терапии (см. таблицу 2).

Таблица 2 Резюме эффективности профилактики вертебральных переломов через 12, 24 и 36 месяцев

Исход	Акласта (%)	Плацебо (%)	Абсолютное снижение частоты переломов % (ДИ)	Относительное снижение частоты переломов % (ДИ)
Не менее одного вертебрального перелома (0-1 год)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Не менее одного вертебрального перелома (0-2 год)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Не менее одного вертебрального перелома (0-3 год)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**

У пациентов в возрасте 75 лет и старше, получавших Акласту, наблюдалось 60% снижение риска вертебральных переломов по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p<0,0001$).

Влияние на переломы костей тазобедренного сустава

Акласта оказывала стойкий эффект в течение 3 лет, обеспечивая 41% снижение риска переломов костией тазобедренного сустава (95% ДИ, 17% - 58%). Частота таких переломов среди пациентов из группы Акласта составляла 1,44%, а в группе плацебо 2,49%. Среди пациентов, не получавших ранее бисфосфонатов, 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. Сводка всех полученных результатов представлена в таблице 3.

Таблица 3 Сравнение частоты ключевых клинических переломов в течение 3 лет при различных режимах терапии

Исход	Акласта (N=3 875) частота явлений (%)	Плацебо (N=3 861) частота явлений (%)	Абсолютное снижение частоты явлений в виде переломов % (ДИ)	Относительное снижение риска 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)*

p*-значение <0,001, *p*-значение <0,0001

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

(2) Включая клинические переломы позвонков грудного и поясничного отделов

Влияние на минеральную плотность кости (МПК)

Акта эта значительно повысила МПК в области поясничного отдела позвоночника,

5465 - 2016

бедренной кости и дистального отдела лучевой кости в сравнении с плацебо во все временные точки (6, 12, 24 и 36 месяцев). Лечение Акластой 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.

Гистология костей

Биопсию костей получали из области гребня подвздошной кости через 1 год после третьей ежегодной дозы в выборке 152 женщин в постменопаузе с остеопорозом, получавших Акласту ($N=82$) или плацебо ($N=70$). Гистоморфометрический анализ выявил снижение ремоделирования кости на 63%. У пациентов, получавших Акласту, не выявили остеомаляции, фиброза костного мозга или образования костной ткани. Тетрациклиновая метка выявлялась во всех кроме одного из 82 биоптатов у пациентов, получавших Акласту. Результаты микроКомпьютерной томографии (МКТ) выявили увеличение трабекулярного объема кости и сохранение трабекулярной архитектуры кости у пациентов, получавших Акласту 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-СTx). Лечение с ежегодным введением дозы 5 мг препарата Акласта значительно снижало уровни КЩФ на 30% на 12 месяце в сравнении с исходным этапом, при этом на 36 месяце это снижение составляло 28% в сравнении с исходным этапом. Уровни P1NP значительно снижались на 61% ниже исходного уровня на 12 месяце, а на 36 месяце были на 52% ниже исходного уровня. Уровни b-СTx значительно снижались на 61% ниже исходного уровня на 12 месяце, а на 36 месяце были на 55% ниже исходного уровня. В течение всего периода времени в конце каждого года маркеры костного ремоделирования находились в пределах постменопаузного диапазона. Многократное применение препарата не вызывало дальнейшего снижения маркеров костного ремоделирования.

Влияние на рост

В трехлетнем исследовании остеопороза ежегодно измеряли рост в положении стоя с помощью ростомера. В группе препарата Акласта наблюдалось снижение потери роста примерно на 2,5 мм в сравнении с группой плацебо (95% ДИ: 1,6 мм, 3,5 мм) [$p<0,0001$].

Продолжительность нетрудоспособности

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

Клиническая эффективность в лечении остеопороза у пациентов с повышенным риском переломов после недавнего перелома тазобедренных костей (НПТК)

Частота возникновения клинических переломов, включая позвоночные, непозвоночные переломы и переломы бедра, оценивалась среди у 2 127 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 в среднем в течение 2 лет наблюдения 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. Акласта назначался 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. Девяносто пять процентов пациентов получили инфузию препарата через 2 и более недель после восстановительного вмешательства по поводу перелома тазобедренных костей, при этом медиана периода времени от реперативного вмешательства по поводу перелома до проведения инфузии составляла шесть недель. Основной конечный показатель эффективности был представлен

частотой клинических переломов в течение периода исследования. **СОГЛАСОВАНО**
Влияние на все клинические переломы
Показатели частоты ключевых клинических переломов представлены в таблице 4.

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь
Указ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 4 Сравнение частоты ключевых клинических переломов при различных режимах терапии

Исход	Акласта (N=1 065) частота явлений (%)	Плацебо (N=1 062) частота явлений (%)	Абсолютное снижение частоты явлений в виде переломов % (ДИ)	Относительное снижение риска 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)*

*р-значение <0,05, **р-значение <0,01

(1) Исключая пальцы рук, пальцы ног и костей 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 Акласта, 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 Акласта (34 [3,2%]) и группе плацебо (29 [2,7%]) были сравнимы.

Влияние на минеральную плотность кости (МПК)

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

Клиническая эффективность у мужчин

В исследовании HORIZON-RFT randomизировали 508 мужчин, а на 24 месяце оценку МПК удалось выполнить у 185 пациентов. В исследовании HORIZON-PFT на 24 месяце у пациентов, получавших Акласту, 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 Акласту, и 8,7%, получавших плацебо.

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

Клиническая эффективность в лечении остеопороза, ассоцииированного с длительной системной терапией кортикостероидами

Эффективность и безопасность препарата Акласта в лечении и профилактике остеопороза, ассоцииированного с длительной системной терапией глюокортикоидами оценивали в рамках randomизированного, многоцентрового, двойного слепого, стратифицированного, исследования с активным контрольным препаратом, среди 833 мужчин и женщин в возрасте 18-85 лет (средний возраст мужчин 56,4 лет; женщин – 53,5 года), получавших > 7,5

5465 - 2016

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

мг/сутки преднизолона внутрь (или его эквивалент). Пациентов ~~регистрировали в~~ в зависимости от длительности глюокортикоидной терапии до рандомизации (≤ 3 месяца или > 3 месяцев). Длительность исследования составляла один год. Пациентов рандомизировали либо на получение однократной инфузии Акласта 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 – 1 000 МЕ витамина D в сутки. Эффективность констатировали, если последовательно наблюдалась не меньшая эффективность по сравнению с ризедронатом в рамках процентного изменения МПК поясничных позвонков на 12 месяце по сравнению с исходным этапом в подвыборках участников, которым проводили лечение и профилактику. Большинство пациентов продолжали получать глюокортикоиды в течение всего однолетнего периода исследования.

Влияние на минеральную плотность кости (МПК)

На 12 месяце в группе препарата Акласта 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 глюокортикоиды в течение более 3 месяцев до рандомизации, препарат Акласта повышал 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 глюокортикоиды в течение 3 месяцев и менее до рандомизации, препарат Акласта повышал 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 Акласта составляла 8, а среди пациентов из группы ризедроната 7 ($p = 0,8055$).

Клиническая эффективность в лечении костной болезни Педжета

Препарат Акласта исследовали среди 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 Акласта обеспечивал 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 Акласты 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, были пригодны к участию в продленном наблюдательном периоде исследования. Из 153 пациентов, получавших Акласту, и из 115 пациентов, получавших ризедронат, которые были включены в продленное обсервационное 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 месяцце после терапии препаратом Акласта и у которых позднее развивался рецидив заболевания в течение Продленного Наблюдательного Периода, получили повторно препарат Акласта, при этом медиана времени от предыдущего получения препарата по повторного получения препарата

составляла 6,5 лет. У пяти из шести пациентов на 6-ом месяце уровня 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.

Европейское агентство по лекарственным препаратам устранило необходимость предоставления результатов исследований с применением Акласты во всех категориях пациентов педиатрического профиля по показаниям костная болезнь Педжета, остеопороз у женщин в постменопаузе с повышенным риском переломов, остеопороз у мужчин с повышенным риском переломов и профилактика клинических переломов после переломов после уже перенесенных переломов костей тазобедренного сустава у мужчин и женщин (информация о применении у детей представлена в разделе «Дозы и способ применения»).

Фармакокинетика.

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 нижеследующие данные фармакокинетики, не зависящих от дозы.

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.

Внутривенно введенная золедроновая кислота выделяется почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодами полувыведения $t_{1/2\alpha}$ 0,24 и $t_{1/2\beta}$ 1,87 часов, потом продолжительная фаза элиминации с конечным периодом полувыведения $t_{1/2\gamma}$ 146 часов. Накопления активного вещества в плазме после многократных доз, которые вводились каждые 28 дней, не наблюдалось. На ранних фазах диспозиций (α и β , с указанными выше значениями $t_{1/2}$) возможно быстрое распределение в костях и выведение через почки. Золедроновая кислота не метаболизируется и выделяется в неизмененном виде почками. В течение первых 24 часов 39±16 % введенной дозы экскретируется с мочой, тогда как другое количество препарата в основном связывается с костной тканью. Впоследствии происходит медленное обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системную циркуляцию и ее выделение почками. Общий клиренс препарата составляет 5,04±2,5 л/час. Он не зависит от дозы, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 минут приводит к снижению концентрации золедроновой кислоты в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой зависимости концентрации от времени.

Поскольку золедроновая кислота не метаболизируется в организме человека, и обнаруженное вещество имеет лишь незначительную активность или не имеет совсем как непосредственно действующий и/или необратимый ингибитор ферментов цитохрома P450, золедроновая кислота вряд ли будет уменьшать метаболический клиренс вещества, которое метаболизируется системой ферментов цитохрома P450. Золедроновая кислота не имеет высокой степени связывания с белками плазмы (связывание составляет приблизительно 43-55 %), и это связывание не зависит от концентрации.

Отдельные популяции. Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелировал с клиренсом креатинина, почечный клиренс составлял 75±33 % от клиренса креатинина, который продемонстрировал среднее значение 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

5465 - 2016

лекарственного средства при многократных введениях доз независимо от почечной функции свидетельствуют о том, что в коррекции дозы золедроновой кислоты при почечной недостаточности легкой ($Cl_{cr} = 50-80$ мл/мин) и умеренной ($Cl_{cr} = 35-50$ мл/мин) степени тяжести нет необходимости. Применение Акласты противопоказано пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <35 мл/мин), в связи с повышенным риском развития почечной недостаточности в этой популяции.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
и
Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: стерильный, прозрачный и бесцветный раствор.

Несовместимость.

Раствор Акласты для инфузий нельзя смешивать с растворами, которые содержат ионы кальция и другие бивалентные катионы.

Препарат Акласта совместим с типичными материалами инфузионной линии такими как, поливинилхлорид, полиуретан и полиэтилен.

Препарат Акласта нельзя смешивать или вводить внутривенно с другими лекарственными препаратами.

Срок годности. 36 месяцев.

Условия хранения. Нераскрытий флакон не требует никаких специальных условий хранения. После раскрытия флакона раствор химически и физически стабилен в течение 24 часов при температуре 2 – 8 °C. С микробиологической точки зрения, препарат должен быть использован немедленно. В противном случае, за время и условия хранения его до момента использования несет ответственность пользователь, и препарат обычно должен храниться не более 24 часов при температуре 2 – 8 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. Раствор для инфузий в 100-мл флаконах с резиновыми пробками, укупоренных колпачками.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Novartis Pharma Stein AG / Новартис Фарма Штейн АГ.

Местонахождение. Stein, Switzerland / Штейн, Швейцария.

При возникновении неожидательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 360 03 65 или по электронной почте на адрес drugsafety.cis@novartis.com