

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 14 » декабря 2017 г.
№ N012379

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Золедроновая кислота-Келун -Казфарм**

Торговое название

Золедроновая кислота-Келун -Казфарм

Международное непатентованное название

Золедроновая кислота

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг/5 мл

Состав

1 флакон содержит

активное вещество - золедроновой кислоты 4 мг

(в виде золедроновой кислоты моногидрата 4.264 мг)

вспомогательные вещества: маннитол 220 мг, натрия цитрат 24 мг , вода для инъекций (до 5 мл).

Описание

Прозрачный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний костей. Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Золедроновая кислота.

Код АТХ M05BA08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Значения фармакокинетических показателей золедроновой кислоты не зависят от дозы. Золедроновая кислота *in vitro* не ингибирует фермент Р450 и не подвергается биотрансформации. Золедроновая кислота выделяется в неизменном виде через почки. Состояние функции печени

существенно не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

После начала инфузии золедроновой кислоты концентрации препарата в плазме быстро возрастают, достигая пика к концу инфузионного периода, после чего происходит быстрое уменьшение концентрации до < 10% пика через 4 часа и < 1% пика через 24 часа с последующим длительным периодом очень низких концентраций, не превышающих 0,1% пика, до второй инфузии препарата на 28-й день.

Распределение

Золедроновая кислота имеет низкое сродство с клеточными компонентами крови, среднее соотношение концентрации в крови и плазме составляет 0,59 в диапазоне концентраций от 30 нг/мл до 5000 нг/мл. Связывание с белками плазмы низкое, несвязанная фракция варьирует от 60% при 2 нг/мл до 77% при 2000 нг/мл золедроновой кислоты.

Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в три этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодами полувыведения 0,24 ч и 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч. Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде.

В течение первых 24 часов в моче обнаруживается $39 \pm 16\%$ введенной дозы. Остальное количество препарата в основном связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системную циркуляцию и ее выведение почками.

Общий плазменный клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/ч. Он не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение продолжительности инфузии с 5-ти минут до 15-ти минут приводит к снижению на 30% концентрации золедроновой кислоты в крови в конце инфузии, но никак не влияет на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC).

Почечный клиренс золедроновой кислоты прямо связан с клиренсом креатинина. Почечный клиренс золедроновой кислоты 75 ± 33 % от клиренса креатинина составлял в среднем 84 ± 29 мл/мин (диапазон от 22 до 143 мл/мин). У больных с клиренсом креатинина от 20 мл/мин (тяжелая почечная недостаточность) до 50 мл/мин (умеренная почечная недостаточность), относительный клиренс золедроновой кислоты будет 37 % или 72 % соответственно, по сравнению с клиренсом креатинина пациента 84 мл/мин.

Данные по фармакокинетики у пациентов с острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) ограничены. Не рекомендуется применять золедроновую кислоту у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к новому классу бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на кость, и является ингибитором резорбции костной ткани.

Избирательное действие бисфосфонатов на кость связано с их высоким

сродством к минерализованной кости, однако точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота ингибирует резорбцию кости, не оказывая при этом нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Кроме ингибирования остеокластической костной резорбции золедроновая кислота оказывает непосредственное противоопухолевое действие на культивированные клетки миеломы и рака молочной железы человека, которое заключается в подавлении пролиферации и индукции апоптоза опухолевых клеток.

У пациентов с гиперкальциемией, вызванной опухолью, действие золедроновой кислоты характеризуется снижением концентрации кальция в сыворотке и уменьшением его выведения с мочой.

Показания к применению

- гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью (при концентрации кальция в сыворотке крови с коррекцией по уровню альбумина ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л)
- профилактика симптомов, связанных с патологией костной ткани (патологические переломы, компрессия позвоночного столба, осложнения после хирургических вмешательств на костях и лучевой терапии, опухоль-индуцированная гиперкальциемия), у пациентов со злокачественными новообразованиями, сопровождающимися метастазами в кости

Способ применения и дозы

Назначение и контроль терапии золедроновой кислотой должны проводить только врачи, имеющие опыт применения бифосфонатов внутривенно.

Лечение гиперкальциемии, связанной со злокачественной опухолью

Взрослые и пациенты пожилого возраста

При гиперкальциемии (концентрация кальция с коррекцией по уровню альбумина > 12 мг/дл или 3 ммоль/л) рекомендуемая доза препарата составляет 4 мг разведенного раствором для инфузии (100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствор глюкозы), который назначается в виде однократной не менее 15-минутной внутривенной инфузии.

До введения препарата Золедроновая кислота-Келун-Казфарм следует оценить степень гидратации пациента. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента.

Профилактика симптомов, связанных с патологией костной ткани (патологические переломы, компрессия позвоночного столба, осложнения после хирургических вмешательств на костях и лучевой терапии, опухоль-индуцированная гиперкальциемия), у пациентов со злокачественными новообразованиями, сопровождающимися метастазами в кости

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза – 4 мг препарата Золедроновая кислота-Келун-Казфарм. Концентрат должен быть разведен в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида

или 5% раствора глюкозы. Назначается в виде не менее 15-минутной внутривенной инфузии каждые 3-4 недели.

Пациенты также должны принимать ежедневно какой-либо препарат кальция в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина Д.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Почечная недостаточность при гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью

Лечение препаратом Золедроновая кислота-Келун-Казфарм гиперкальциемии, вызванной злокачественной опухолью, у пациентов с выраженной почечной недостаточностью следует назначать только после оценки риска и пользы данного лечения. Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с гиперкальциемией, вызванной злокачественной опухолью, у которых уровень креатинина в сыворотке < 400 мкмоль/л или $< 4,5$ мг/дл.

Почечная недостаточность при профилактике симптомов, связанных с патологией костной ткани, у пациентов с запущенными злокачественными новообразованиями с поражением костей и профилактике переломов и резорбции костей у женщин в постменопаузный период на ранней стадии рака молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы.

Перед началом терапии пациентов с множественной миеломой или метастатическим поражением костей при солидных опухолях, а также женщин в постменопаузный период на ранней стадии рака молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы, следует определять уровень креатинина в сыворотке и клиренс креатинина. Клиренс креатинина вычисляют на основании уровня креатинина в сыворотке по формуле Кокрофта-Голга. Золедроновая кислота-Келун-Казфарм не рекомендована пациентам, имеющим до начала терапии выраженную почечную недостаточность, при которой клиренс креатинина < 30 мл/мин.

Пациентам с метастазами в кости и женщинам в постменопаузный период на ранней стадии рака молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы, с легкой или умеренной почечной недостаточностью до начала лечения золедроновой кислотой (определяемый клиренс креатинина 30-60 мл/мин), рекомендованы следующие дозы препарата:

Исходный клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемая доза препарата*
> 60	4,0 мг
50-60	3,5 мг
40-49	3,3 мг
30-39	3,0 мг

* Дозы рассчитаны на основании целевой AUC, составляющей 0,66 (мг • ч/л) (клиренс креатинина = 75 мл/мин). Предполагается, что сниженные дозы с почечной недостаточностью обеспечат достижение тех же значений AUC, что и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл/мин.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы препарата Золедроновая кислота-Келун-Казфарм. При нарушении функции почек лечение следует отменить. Нарушение функции почек было определено следующим образом:

- для пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке (<1,4 мг/дл) – увеличение показателя на 0,5 мг/дл
- для пациентов с измененным исходным уровнем креатинина в сыворотке (> 1,4 мг/дл) – увеличение показателя на 1 мг/дл.

В клинических исследованиях терапию золедроновой кислотой возобновляли после возвращения уровня креатинина к значению в пределах 10% от начальной величины. Терапию препаратом следует возобновлять в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Инструкции по приготовлению уменьшенных доз препарата

Возьмите соответствующий объем необходимого жидкого концентрата:

4,4 мл - для дозы 3,5 мг

4,1 мл - для дозы 3,3 мг

3,8 мл - для дозы 3,0 мг

Набранное количество концентрата необходимо развести в 100 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Готовый раствор для инфузии следует вводить в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут.

Перед применением охлажденного раствора необходимо предварительно отстоять его до достижения комнатной температуры.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- гипофосфатемия

Часто ($\geq 1/100 < 1/10$)

- анемия
- головная боль, парестезия
- нарушения сна
- конъюнктивит
- тошнота, рвота, снижение аппетита, запор
- гипергидроз
- боль в костях*, миалгия*, артралгия*, генерализованная боль в теле, тугоподвижность суставов
- гипертензия
- почечная недостаточность
- острофазовая реакция, лихорадка, гриппоподобные заболевания (включая усталость, озноб, недомогание и приливы)
- периферические отеки, астения
- повышенные уровни в крови креатинина и мочевины, гипокальциемия

Нечасто ($\geq 1/1,000 < 1/100$)

- тромбоцитопения, лейкопения

- реакция гиперчувствительности
- головокружение, нарушение вкусовых ощущений, гипостезия, гиперстезия, тремор
- беспокойство
- нечеткость зрения
- диарея, абдоминальная боль, диспепсия, стоматит, сухость во рту
- диспноэ, кашель
- зуд, высыпание (включая эритематозное и макулярное высыпание)
- остеонекроз челюсти, мышечные спазмы*
- гипотензия
- острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия
- реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, вздутие, уплотнение, покраснение)
- боль в груди
- увеличение массы тела
- гипомагниемия, гипокалиемия
- увеличение массы тела

Редко ($\geq 1/10,000 < 1/1,000$)

- панцитопения
- ангионевротический отек
- спутанность сознания
- увеит
- интерстициальная болезнь легких
- брадикардия, сердечная аритмия (на фоне гипокальциемии)
- артрит и опухание суставов (как симптом острофазовой реакции)
- гиперкалиемия, гипернатриемия
- приобретенный синдром Фанкони

Очень редко ($< 1/10,000$)

- судороги, гипестезия и тетания (на фоне гипокальциемии)

* более высокая частота может отмечаться у женщин с гормон-рецептор положительным РРМЖ в пременопаузе, получающих гормональную терапию, включающую применение агониста гонадотропин-высвобождающего гормона (ГВГ), и у женщин с РРМЖ в постменопаузе, получающих терапию с сопутствующим применением ингибиторов ароматазы

Постмаркетинговые наблюдения (частота неизвестна)

- анафилактические реакции/шок
- сонливость
- эписклерит, склерит и воспаление орбиты
- мерцательная аритмия
- гипотензия, приводящая к обмороку или сосудистой недостаточности, в первую очередь у пациентов с факторами риска
- бронхоспазм

- крапивница
- острая, иногда выводящая из строя боль в костях, суставах и/или мышцах, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (неблагоприятные реакции, вызываемые бисфосфонатами, включая препарат Золедроновая кислота-келун-Казфарм)

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Применение препарата ассоциировалось с развитием нарушения функции почек. При применении золедроновой кислоты в клинических исследованиях с целью профилактики осложнений со стороны скелета у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением костей частота возникновения нарушения функции почек, связанного с применением препарата, распределена следующим образом: множественная миелома (3,2%), рак простаты (3,1%), рак молочной железы (4,3%), рак легких и другие солидные опухоли (3,2%). К факторам, которые могут увеличивать риск ухудшения функции почек, относятся: дегидратация, предшествующее нарушение функции почек, множественные курсы лечения золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами, одновременное применение нефротоксичных препаратов или введение препарата в течение меньшего, чем рекомендуемый, периода времени. Отмечено ухудшение функции почек, прогрессирование нарушения функции почек вплоть до почечной недостаточности и необходимости в проведении гемодиализа после введения стартовой или однократной дозы золедроновой кислоты.

Остеонекроз

При лечении бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой, в основном у пациентов с онкологическими заболеваниями отмечались случаи развития остеонекроза (в основном, челюсти, но также и другой локализации, в т.ч. тазовой кости, бедренной кости и наружного слухового канала). У многих пациентов с остеонекрозом челюсти отмечались признаки местного инфекционного процесса, в т.ч. остеомиелит; в большинстве своем такие случаи отмечены у пациентов с онкологическими заболеваниями после экстракции зуба или после стоматологических оперативных вмешательств. Существуют широко известные множественные факторы риска, предрасполагающие к развитию остеонекроза челюсти, такие как злокачественные новообразования, одновременная терапия (например, химиотерапия, антиангиогенные препараты, лучевая терапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие состояния (например, анемия, коагулопатии, инфекции, предшествующее заболевание полости рта). Несмотря на то, что причинно-следственная связь не установлена, целесообразно избегать стоматологических оперативных вмешательств в связи с возможностью отсроченного выздоровления. Исходя из доступных данных, частота развития остеонекроза челюсти связана с характером опухоли (распространенный

рак молочной железы, множественная миелома).

Реакция острой фазы

Данная нежелательная реакция представляет собой комплекс симптомов: повышение температуры тела, общая слабость, боль в костях, озноб, гриппоподобный синдром. Обычно начинается в интервале ≤ 3 дня после инфузии золедроновой кислоты. Реакция также упоминается с использованием терминов «гриппоподобные» или «постдозовые» симптомы. Симптомы обычно разрешаются через несколько дней.

Фибрилляция предсердий

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мг/мин)
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении золедроновой кислоты с противоопухолевыми препаратами, диуретиками (за исключением петлевых диуретиков), антибиотиками и анальгетиками не было выявлено клинически значимых взаимодействий препарата. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении бисфосфонатов, таких как золедроновая кислота, параллельно с аминогликозидами, кальцитонином или петлевыми диуретиками, поскольку одновременное применение препаратов может приводить к более длительному, чем необходимо, снижению уровня кальция в сыворотке. Следует соблюдать осторожность при назначении золедроновой кислоты и других потенциально нефротоксичных препаратов. Следует соблюдать осторожность при назначении золедроновой кислоты и антиангиогенных препаратов, т.к. при одновременном применении этих препаратов у пациентов наблюдалось увеличение частоты остеонекроза

челюсти.

При совместном применении с талидомидом коррекция дозы золедроновой кислоты не требуется, за исключением пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности до начала лечения. Одновременное назначение талидомида (100 или 200 мг в сутки) с золедроновой кислотой не оказывает значительного влияния на фармакокинетику золедроновой кислоты и клиренс креатинина у пациентов с множественной миеломой.

Особые указания

Перед началом лечения и на протяжении всего курса лечения необходимо проводить коррекцию симптомов дегидратации и гиповолемии. Рекомендуется поддерживать диурез около 2 л/сут на протяжении всего курса лечения.

После начала терапии необходим тщательный мониторинг концентрации кальция, фосфора и магния в сыворотке крови. Золедроновая кислота не применяется у пациентов с исходной гипокальциемией. Нарушение электролитного баланса (гипокальциемия, гипомагниемия или гипофосфатемия) требует проведения кратковременной восполняющей терапии.

Перед введением каждой дозы необходимо определение концентрации креатинина для определения функции почек.

Состояние пациентов, получающих золедроновую кислоту для лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях с подтвержденным прогрессирующим нарушением функции почек, должно быть соответствующим образом оценено для определения преобладания ожидаемой пользы непрерывного лечения над возможным риском. В связи с возможностью клинически значимого ухудшения функции почек вплоть до почечной недостаточности разовая доза не должна превышать 4 мг и продолжительность инфузии должна составлять не менее 15 мин.

Следует избегать избыточной гидратации у пациентов с сердечной недостаточностью.

Имеются сообщения о случаях остеонекроза челюсти у пациентов с раковой опухолью, в схему лечения которых были включены бифосфонаты. Многие из этих пациентов получали также химиотерапию и кортикостероиды. Большинство сообщений касались пациентов, у которых проводились стоматологическими процедурами, такие как удаление зубов, при этом имелись признаки местной инфекции, включая остеомиелиты.

Пациентам, имеющим в анамнезе такие факторы риска, как раковые опухоли, химиотерапия, прием кортикостероидов, проблемы гигиены полости рта, рекомендуется до начала лечения бифосфонатами проводить осмотр и санацию зубов. Во время лечения бифосфонатами эти пациенты, по возможности, должны избегать травматичных стоматологических процедур, т.к. бифосфонаты предположительно создают условия для возникновения остеонекроза челюсти. Отсутствуют сообщения о снижении риска развития остеонекроза челюсти при уменьшении дозы бифосфонатов или прекращении терапии бифосфонатами у пациентов, которым необходимо

провести стоматологические процедуры. Клиническая схема лечения пациента в данной ситуации определяется лечащим врачом и основывается на индивидуальной оценке соотношения польза/риск.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами

Исследования относительно влияния препарата на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы не проводились, однако следует соблюдать осторожность при развитии побочных действий со стороны нервной системы (головокружение, сонливость), способных вызвать снижение концентрации внимания и психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: при острой передозировке препарат (ограниченные данные) отмечались нарушение функции почек (в т.ч. почечная недостаточность), изменение электролитного состава (в т.ч. концентраций кальция, фосфатов и магния в плазме крови). Пациент, получивший препарат в дозе, превышающей рекомендованную, должен находиться под постоянным наблюдением.

Лечение: при возникновении гипокальциемии, гипофосфатемии или гипوماгнемии с клинически значимыми проявлениями показано проведение инфузии глюконата кальция, фосфата натрия или калия, сульфата магния соответственно.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл препарата помещают во флаконы из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка и пластмассовой съемной крышечкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя/Упаковщика

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения
ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01,

e-mail: kelun_okk@mail.ru