

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «30» декабря 2019 г.
№N025738

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

Остеолекс

Торговое название

Остеолекс

Международное непатентованное название

Золедроновая кислота

Лекарственная форма

Раствор для инфузий 5 мг/100мл

Состав

На 1 миллилитр препарата, в миллиграммах:

Активное вещество - золедроновой кислоты моногидрат 0.0533 мг (в пересчете на золедроновую кислоту 0.05 мг)

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

Описание

Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Костно-мышечная система. Препараты для лечения заболеваний костей. Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Золедроновая кислота.

Код АТХ M05BA08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Данные фармакокинетики у онкологических пациентов с метастазами в кости не зависят от дозы. Фармакокинетические данные у пациентов с остеопорозом и болезнью Педжета (костей) отсутствуют.

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменные концентрации активного вещества быстро повышаются, достигая пика в конце инфузии, потом быстро снижаются до $< 10\%$ пика через 4 часа и до $< 1\%$ пика - через 24 часа, с последующим 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. На ранних фазах диспозиции (α и β) снижение концентрации препарата, связывают с быстрым распределением золедроновой кислоты в костях и выведением через почки.

Золедроновая кислота не метаболизируется и выделяется в неизменном виде почками. В течение первых 24 часов $39 \pm 16\%$ введенной дозы экскретируется с мочой, тогда как остальное количество препарата связывается с костной тканью. Затем происходит медленное обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системную циркуляцию и ее выведение почками. Общий клиренс препарата составляет $5,04 \pm 2,5$ л/час и не зависит от дозы, пола, возраста, расы 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 обладает незначительной активностью как непосредственно действующий и/или необратимый ингибитор ферментов цитохрома P450, золедроновая кислота вряд ли будет уменьшать метаболический клиренс лекарственных веществ, метаболизирующихся посредством системы ферментов цитохрома P450. Степень связывания золедроновой кислоты с белками плазмы составляет приблизительно 23 - 40 % и не зависит от концентрации.

Отдельные популяции

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелируется с клиренсом креатинина; почечный клиренс составит $75 \pm 33\%$ от клиренса креатинина, который демонстрирует среднее значение 84 ± 29 мл/мин (диапазон от 22 до 143 мл/мин). При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести, $AUC_{(0-24ч)}$ увеличивается незначительно, приблизительно на 30%-40%, в сравнении с нормальной почечной функцией, и накопление лекарственного средства при многократных введениях доз отсутствует независимо от почечной функции. Поэтому коррекция дозы золедроновой кислоты при почечной

недостаточности легкой ($Cl_{cr} = 50-80$ мл/мин) и средней ($Cl_{cr} = 30-50$ мл/мин) степени тяжести не требуется. Поскольку доступны лишь ограниченные данные относительно тяжелой степени почечной недостаточности (клиренс креатинина <35 мл/мин), рекомендации по дозированию для этой популяции отсутствуют.

Фармакодинамика

Механизм действия. Золедроновая кислота принадлежит к классу азотсодержащих бисфосфонатов и действует преимущественно на кости. Она является ингибитором опосредованной остеокластами резорбции костной ткани.

Селективное действие бисфосфонатов основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. После внутривенного введения золедроновая кислота быстро распределяется в костной ткани и локализуется преимущественно в местах интенсивного обмена в костях. Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фarnезилпирофосфат-синтетаза, но не исключаются и другие механизмы. Относительно продолжительное действие золедроновой кислоты определяется высокой степенью связывания с активным центром фarnезилпирофосфат-синтетазы и сродством к минерализованной костной ткани.

Показания к применению

- лечение остеопороза

- у женщин в период постменопаузы
- у взрослых мужчин

при повышенном риске переломов, включая пациентов с недавними переломами проксимального отдела бедренной кости

- лечение остеопороза, связанное с длительной системной терапией глюкокортикостероидами

- у женщин в период постменопаузы
- у взрослых мужчин

при повышенном риске переломов

- лечение болезни Педжета костей у взрослых

Способ применения и дозы

Дозировка

Перед применением препарата Остеолекс должна быть обеспечена надлежащая гидратация пациентов. Это особенно важно для пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) и для пациентов, получающих терапию с применением диуретических средств.

В связи с применением препарата Остеолекс рекомендуется адекватное потребление кальция и витамина D.

Остеопороз

Для лечения остеопороза в постменопаузном периоде, остеопороза у мужчин и лечения остеопороза, связанного с длительной системной терапией глюкокортикостероидами, рекомендуемая доза препарата Остеолекс составляет 5 мг в виде однократной внутривенной инфузии, применяемой один раз в год.

Оптимальная продолжительность терапии бисфосфонатами при остеопорозе не установлена. Необходимость продолжительного лечения должна периодически оцениваться отдельно для каждого пациента, исходя из соотношения польза/риск при применении препарата Остеолекс особенно через 5 и более лет применения.

У пациентов с недавним переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется назначать инфузию препарата Остеолекс, как минимум, через две недели после операции. У пациентов с недавним переломом проксимального отдела бедренной кости до первой инфузии препарата Остеолекс рекомендуется прием витамина D в дозе от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно.

Болезнь Педжета

При лечении болезни Педжета препарат Остеолекс должен назначаться только врачами, имеющими опыт в лечении костной болезни Педжета. Рекомендуемая доза 5 мг в виде однократной внутривенной инфузии. Пациентам с болезнью Педжета настоятельно рекомендуется применение адекватной дозы кальция, соответствующей, как минимум, 500 мг элементарного кальция два раза в день в течение, по крайней мере, 10 дней после введения препарата Остеолекс.

Повторное лечение болезни Педжета у взрослых.

После лечения болезни Педжета препаратом Остеолекс у пациентов, отвечающих на лечение, наблюдается длительный период ремиссии. Повторное лечение включает дополнительную внутривенную инфузию препарата Остеолекс в дозе 5 мг с интервалом в один год или больше с момента начала лечения пациентов, у которых выявлены рецидивы. Данные по повторному лечению болезни Педжета ограничены.

Особые группы населения

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Остеолекс противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <35 мл/мин. У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Коррекция дозы не требуется, поскольку биодоступность, распределение и выведение у пожилых пациентов и пациентов в более молодом возрасте имеют сходный характер.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Остеолекс у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенное применение.

Препарат Остеолекс вводится с помощью клапанной инфузионной системы и вливается медленно с постоянной скоростью введения. Время инфузии должно составлять не менее 15 минут. Если раствор охлажден, необходимо дождаться пока температура раствора достигнет комнатной. Во время приготовления раствора для внутривенной инфузии необходимо соблюдать правила асептики. Препарат применяется только однократно. По окончании инфузии неиспользованный раствор следует утилизировать.

Побочные действия

Побочные реакции перечислены в соответствии с классом системы органов и категорией частоты MedDRA. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); не известно (не может быть оценено на основе имеющихся данных).

Очень часто ($\geq 1/10$)

- лихорадка

Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)

- гипокальциемия
- головная боль, головокружение
- гиперемия глаз
- фибрилляция предсердий
- тошнота, рвота, диарея
- миалгия, артралгия, боли в костях, боль в спине, боль в конечностях
- гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание, реакция в месте введения препарата
- повышенный С-реактивный белок

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)

- грипп, назофарингит
- анемия
- снижение аппетита
- бессонница
- заторможенность, парестезия, сонливость, тремор, обморок, дисгевзия
- конъюнктивит, боль в глазах
- вертиго
- ощущение сердцебиения
- артериальная гипертензия, внезапное покраснение лица

- кашель, диспноэ
- диспепсия, боль в верхней части живота, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, эзофагит, зубная боль, гастрит
- сыпь, гипергидроз, зуд, эритема
- боль в области шеи, костно-мышечная ригидность, отек в области суставов, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль в груди, скованность суставов, артриты, мышечная слабость
- увеличение уровня креатинина в крови, поллакиурия, протеинурия
- периферический отек, жажда, острофазовая реакция, некардиальная боль в груди
- снижение уровня кальция в крови

Редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)

- гипофосфатемия
- увеит, эписклерит, ирит
- атипичный подвертельный и диафизарный переломы бедра (нежелательное явление класса бисфосфонатов)

При возникновении побочного действия необходимо обратиться к врачу.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата и другим бисфосфанатам
- гипокальциемия
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <35 мл/мин)
- беременность и период грудного вскармливания

Лекарственные взаимодействия

Золедроновая кислота не влияет на человеческие ферменты цитохрома P450, связывается с белками плазмы в незначительной степени (приблизительно 43-55%) и поэтому взаимодействия маловероятны.

Золедроновая кислота выводится из организма путем почечной экскреции. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Остеолекс в сочетании с препаратами, оказывающими значительное влияние на функцию почек (например, аминогликозиды или диуретики, которые могут вызывать дегидратацию).

У пациентов с нарушением функции почек может увеличиться системное воздействие сопутствующих медицинских препаратов, которые выводятся преимущественно почками.

Особые указания

Нарушение функции почек

Препарат Остеолекс противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <35 мл/мин) вследствие повышенного риска развития почечной недостаточности.

Для уменьшения риска развития нежелательных реакций со стороны почек необходимо учитывать следующее:

- клиренс креатинина следует рассчитывать, основываясь на фактической массе тела, перед приемом каждой дозы препарата Остеолекс по формуле Кокрофта-Голта).
- преходящее увеличение уровня креатинина в сыворотке крови может быть более значительным у пациентов с имеющимся нарушением функции почек.
- рекомендуется мониторинг уровня креатинина в сыворотке крови у пациентов, находящихся в группе риска.
- препарат следует применять с осторожностью, если одновременно используются другие препараты, влияющие на функцию почек.
- перед применением препарата Остеолекс должна быть обеспечена надлежащая гидратация пациентов, особенно пожилых пациентов и пациентов, получающих диуретические средства.
- разовая доза препарата не должна превышать 5 мг и продолжительность инфузии должна быть, как минимум, 15 минут.

Гипокальциемия

При наличии гипокальциемии перед началом применения препарата Остеолекс необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, гипопаратиреоз или снижение всасывания кальция в кишечнике) и обеспечить регулярное наблюдение пациентов с гипокальциемией.

Костная болезнь Педжета характеризуется повышенной активностью обмена костной ткани. Вследствие быстрого наступления эффекта в отношении костного обмена после применения препарата Остеолекс в течение первых 10 дней после инфузии может развиваться преходящая гипокальциемия. В связи с применением препарата Остеолекс рекомендуется адекватное потребление кальция и витамина D. Кроме того, пациентам с болезнью Педжета настоятельно рекомендуется назначить дозу кальция, соответствующую, как минимум, 500 мг элементарного кальция два раза в день в течение, по крайней мере, 10 дней после введения препарата.

Пациенты должны быть проинформированы о симптомах гипокальциемии и получать надлежащий клинический мониторинг в период риска. Перед инфузией препарата Остеолекс у пациентов с болезнью Педжета рекомендуется измерение уровня кальция в сыворотке.

У пациентов, применяющих бисфосфонаты, включая золедроновую кислоту, в редких случаях сообщалось о возникновении тяжелой и периодически приводящей к потере трудоспособности боли в костях, суставах и/или мышцах.

Остеонекроз челюсти

Начало лечения или новый курс лечения следует отложить у больных с незаживающими открытыми ранами мягких тканей полости рта.

Профилактический зубной осмотр и индивидуальная оценка соотношения польза/риска рекомендуется перед лечением препаратом Остеолекс у пациентов с сопутствующими факторами риска.

Необходимо учитывать следующие факторы при оценке риска развития остеонекроза челюсти у пациентов:

- потенциал лекарственного средства, ингибирующего костную резорбцию (более высокий риск для сильнодействующих препаратов), путь введения (более высокий риск при парентеральном введении) и кумулятивную дозу костно-резорбционной терапии.
- рак, сопутствующие патологические состояния (например, анемия, коагулопатии, инфекции), курение.
- сопутствующее лечение: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия головы и шеи.
- несоблюдение гигиены полости рта, пародонтозы, плохо прилегающие протезы, предшествующие заболевания полости рта, инвазивные стоматологические процедуры, например удаление зубов.

Все пациенты должны соблюдать гигиену полости рта, провести осмотр стоматолога, и немедленно сообщать о любых возникших изменениях в полости рта таких как, зубная подвижность, боли или отек, незаживление язв во время лечения золедроновой кислотой. Во время лечения стоматологические процедуры должны выполняться с осторожностью и их следует избегать в период, близкий к началу лечения золедроновой кислотой.

План ведения пациентов, у которых развился остеонекроз челюсти, должен проводиться в сотрудничестве с лечащим врачом и стоматологом или челюстно-лицевым хирургом с опытом работы с остеонекрозами челюсти. Необходимо рассмотреть временное прекращение лечения золедроновой кислотой, только если состояние не разрешится и факторы риска не уменьшатся.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Возможными факторами риска развития остеонекроза наружного слухового прохода являются применение глюкокортикостероидных препаратов, химиотерапия и/или местные факторы риска как инфекция или травма. Необходимо помнить о возможности развития остеонекроза наружного слухового прохода у пациентов, получающих бисфосфонаты, с симптомами хронической инфекции уха.

Атипичные переломы бедренной кости

Поперечные или короткие косые переломы могут возникать в любом месте по всей длине бедренной кости, от участка ниже малого вертела до участка выше надмышечкового возвышения. Такие переломы возникают после минимальной травмы или вообще без нее, а у некоторых пациентов боль в области бедра или паховой области, которая часто сопровождается рентгенологическими признаками стрессового перелома, появляется за недели или месяцы до выявления полного перелома бедренной кости. Нередко переломы являются двусторонними; поэтому у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами и у которых подтвержден диафизарный перелом бедренной кости, необходимо также обследовать другое бедро. Имеются сообщения о плохом заживлении таких переломов.

У пациентов с подозрением на атипичные переломы бедра следует рассмотреть прекращение терапии препаратом Остеолекс на основании индивидуальной оценки соотношения риска и пользы.

Во время терапии препаратом Остеолекс следует рекомендовать пациентам сообщать о любых болях в бедре, тазобедренном суставе или паховой области, всех пациентов с такими симптомами следует обследовать на наличие возможного перелома бедренной кости.

Общие

Частота возникновения симптомов, появляющихся в течение первых трех дней после применения препарата Остеолекс, может быть снижена при применении парацетамола или ибупрофена после применения препарата Остеолекс.

Препарат Остеолекс содержит то же действующее вещество (золедроновую кислоту), что и препарат Зомета®, который применяется для лечения онкологических заболеваний, поэтому пациентам, которые лечатся препаратом Зомета®, не назначают препарат Остеолекс.

Женщины детородного возраста, беременность, кормление грудью и фертильность

Женщины детородного возраста

Препарат Остеолекс не рекомендуется женщинам детородного возраста.

Применение в период беременности

Применение препарата Остеолекс противопоказано во время беременности. Данные о применении золедроновой кислоты у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Применение в период кормления грудью

Применение препарата Остеолекс противопоказано женщинам в период грудного вскармливания. Неизвестно, выводится ли золедроновая кислота с грудным молоком человека.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нежелательные реакции, такие как головокружение, могут влиять на способность управлять транспортным средством или механизмами.

Передозировка

Симптомы: гипокальциемия

Лечение: препараты кальция перорально и/или внутривенная инфузия кальция глюконата.

Форма выпуска и упаковка

Флакон на 100 мл упакован по 1 шт в пачку картонную вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Препарат не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ», Республика Казахстан

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ», Республика Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан:

ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ», Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, Жетысуский район, мкр. Кемел, ул. Аксуат, д. 76,
тел: + 7 (727) 2603974
e-mail: office@nm-pharm.kz.

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение и за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «НУР-МАЙ ФАРМАЦИЯ», Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, Жетысуский район, мкр. Кемел, ул. Аксуат, д. 76,

тeл: + 7 (727) 2603747

e-mail: safety@nm-pharm.kz.