

## Торговое название: БОНКУР™

**Международное непатентованное название:** золедроновая кислота  
**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4мг/5мл.

**Состав:** активное вещество: - золедроновая кислота - 4 мг/5 мл; вспомогательные вещества: маннитол, натрия цитрат; вода для инъекций.

pH раствора: 5,5–7,0. Осмоляльность 265 – 335 мОсмоль/кг (для чистого препарата, разведенного в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы).

**Описание:** Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа** – ингибитор костной резорбции, бисфосфонат.

**Код АТС** – M05BA08

## Фармакологическое действие

### Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным воздействием на костную ткань, являясь ингибитором костной резорбции. Золедроновая кислота ингибирует резорбцию кости, не оказывая при этом нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости. Помимо ингибирующего действия на резорбцию кости, золедроновая кислота оказывает непосредственное противоопухолевое действие на культивируемые клетки миеломы и рака молочной железы человека, которое заключается в подавлении пролиферации и индукции апоптоза опухолевых клеток.

В доклинических исследованиях было показано:

In vivo – ингибирование остеокластической резорбции костной ткани, изменяющее микросреду костного мозга, приводящее к снижению роста опухолевых клеток; антиангиогенная и противоболевая активность.

In vitro – ингибирование пролиферации остеобластов, прямая цитостатическая и проапоптотическая активность, синергичный цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами; антиадгезивная/инвазивная активность.

### Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели золедроновой кислоты, вводимой в виде однократной и повторных инфузий в течение 5 и 15 минут в дозах 2; 4; 8; и 16 мг не зависели от дозы.

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменные концентрации препарата быстро повышались, достигая пика в конце инфузии, затем быстро снижались на <10% пика через 4 часа и на <1% пика через 24 часа с последующим длительным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1% пика, до второй инфузии препарата на 28-й день.

Внутривенно введенная золедроновая кислота выводится трехфазно: быстрое двухфазное выведение из системной циркуляции с периодами полувыведения 0,24 ч и 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения, составляющим 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. Золедроновая кислота не метаболизируется и выводится почками в неизменном виде. В течение первых 24 часов 39±16 % введенной дозы выводится с мочой. Остальное количество препарата в основном связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс препарата составляет 5,04±2,5 л/ч и не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение продолжительности инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на AUC. С калом выводится менее 3% дозы препарата.

Золедроновая кислота не ингибирует фермент P-450 человека и не подвергается биотрансформации.

Почечный клиренс золедроновой кислоты положительно коррелирует с клиренсом креатинина.

### Показания к применению

- Гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью;  
- Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе в составе комбинированной терапии.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бисфосфонатам, золедроновой кислоте и любым другим компонентам препарата;  
- Период беременности и кормления грудью.

### Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно капельно, предварительно разбавив в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Длительность инфузии – не менее 15 минут.

### Гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью

Взрослые и пациенты пожилого возраста:

При гиперкальциемии (концентрация кальция в сыворотке крови с коррекцией по уровню альбумина  $\geq 12,0$  мг/дл или  $3,0$  ммоль/л) рекомендуемая доза составляет 4 мг золедроновой кислоты. До введения препарата необходимо оценить степень гидратации пациента. Инфузию золедроновой кислоты проводят при условии отсутствия признаков обезвоживания пациента.

### Повторное введение

Повторное введение золедроновой кислоты проводят в случае наступления ухудшения после отчетливого клинического эффекта (т.е.

достижения значения концентрации кальция в сыворотке 2,7 ммоль/л и ниже) или в случае рефрактерности к первому введению. Интервал между первым и повторным введением золедроновой кислоты должен быть не менее одной недели, поскольку этот период времени необходим для развития полного клинического эффекта. Повторно препарат вводится в дозе 8 мг в течение 15 минут.

Обычно достигнутый эффект снижения уровня кальция в крови сохраняется в течение 30 дней после введения 4 мг золедроновой кислоты и в течение 40 дней после введения 8 мг.

### Костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе в составе комбинированной терапии

Взрослые и пациенты пожилого возраста:

Рекомендуемая доза - 4 мг золедроновой кислоты. Кратность введения – 1 раз каждые 3-4 недели. Пациентам также необходимо назначение препаратов кальция перорально в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D ежедневно.

### Пациенты с нарушением функции почек:

#### Гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью

Назначение препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек возможно только после оценки риска и пользы лечения. В клинических исследованиях пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови  $>400$  мкмоль/л или  $>4,5$  мг/дл были исключены.

Не требуется коррекция режима дозирования у пациентов со слабой или умеренной степенью нарушения функции почек (уровень сывороточного креатинина  $<400$  мкмоль/л или  $<4,5$  мг/дл).

#### Костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе

В начале лечения необходимо определить уровень креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина. Не рекомендуется назначать препарат пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин).

В клинических исследованиях пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови  $>265$  мкмоль/л или  $>3,0$  мг/дл были исключены.

Пациентам данной категории при нарушении функции почек легкой или умеренной степени тяжести до начала терапии (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуются следующие дозы препарата:

| Исходный уровень клиренса креатинина (мл/мин) | Рекомендуемая доза золедроновой кислоты (мг) |
|---|--|
| $> 60$  | 4,0  |
| 50-60   | 3,5*   |
| 40-49   | 3,3*   |
| 30-39   | 3,0*   |

\*Дозы рассчитаны с допущением заданной AUC = 0,66 мг·ч/л (клиренс креатинина 75 мл/мин). Снижение дозы для пациентов с нарушением функции почек допускается, чтобы достичь такого же значения AUC, как и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл/мин.

После начала терапии, перед приемом каждой дозы золедроновой кислоты необходимо измерять уровень креатинина в сыворотке крови, и в случае ухудшения функции почек, лечение следует отменить.

В клинических испытаниях нарушение функции почек было определено следующим образом:

- для пациентов с нормальным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови ( $<1,4$  мг/дл или  $<124$  мкмоль/л) повышение  $\geq 0,5$  мг/дл или 44 мкмоль/л;

- для пациентов с измененным исходным уровнем креатинина в сыворотке крови ( $>1,4$  мг/дл или  $>124$  мкмоль/л) повышение  $\geq 1,0$  мг/дл или 88 мкмоль/л;

Лечение препаратом следует возобновлять в той же дозе, что и до прерывания лечения.

### Инструкция по приготовлению сниженных доз золедроновой кислоты

Взять 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.

### Применение в педиатрической практике

Эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не установлена.

### Побочное действие

Сообщалось о реакциях острой фазы (в течение первых трех дней применения золедроновой кислоты) с такими симптомами как боль в костях, лихорадка, слабость, артралгия, миалгия, озноб и артрит с последующим отеком сустава. Эти симптомы обычно исчезали в течение нескольких дней.

При применении золедроновой кислоты выявлены следующие важные побочные реакции: нарушение функции почек, остеонекротоз челюсти, реакции острой фазы, гипокальциемия, фибрилляция предсердий, анафилаксия, интерстициальная болезнь легких.

Побочные реакции классифицированы по частоте возникновения: очень часто ( $> 1/10$ ), часто (от  $>1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $>1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: часто – анемия; нечасто – тромбоцитопения, лейкопения; редко – панцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – гипертонзия, гипотензия (вплоть до обморока или коллапса), фибрилляция предсердий; редко – брадикардия, аритмия (вторичная по отношению к гипокальциемии).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезии, нарушения вкуса, гипестезия, гиперестезия, тремор, сонливость; очень редко – судороги, гипестезия и

тетания (вторичная по отношению к гипокальциемии).  
Со стороны психики: нечасто – чувство тревоги, расстройство сна; редко – спутанность сознания.

Со стороны ЖКТ: часто – тошнота, рвота, снижение аппетита; нечасто – диарея, запор, боли в животе, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – диспноэ, кашель, бронхоспазм; редко – интерстициальная болезнь легких.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд, кожная сыпь (включая эритематозную и макулярную), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боли в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль; нечасто – мышечные судороги, остеонекроз челюсти; очень редко – остеонекроз наружного слухового прохода (неблагоприятные реакции, вызываемые бифосфонатами) и другой локализации, включая тазовую и бедренную кости.

Со стороны почек и мочеполовой системы: часто – нарушение функции почек; нечасто – острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия; редко – приобретенный синдром Фанкони.

Со стороны иммунной системы: нечасто – реакция гиперчувствительности; редко – ангионевротический отек.

Со стороны органов зрения: часто – конъюнктивит; нечасто – помутнение зрения, склерит, воспаление орбиты глаза; редко – увеит; очень редко – эписклерит.

Со стороны организма в целом: часто – лихорадка, гриппоподобное состояние (включая усталость, озноб, недомогание и приливы крови к лицу); нечасто – астения, периферический отек, местные реакции (боль, раздражение, припухлость, затвердение на месте инъекции), боль в груди, увеличение массы тела, анафилактическая реакция/шок, крапивница; редко – артрит и отек сустава как симптомы реакции острой фазы.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – гипофосфатемия; часто – повышение уровня креатинина и мочевины в крови, гипокальциемия; нечасто – гипомагниемия, гипокалиемия; редко – гиперкалиемия, гипернатриемия.

#### **Передозировка**

Случаев острой передозировки золедроновой кислоты не наблюдалось. При передозировке возможно развитие клинически значимой гипокальциемии, гипофосфатемии, гипомагниемии, а также нарушение функции почек (включая почечную недостаточность). Необходим тщательный контроль за состоянием пациента.

В случае возникновения клинически значимой гипокальциемии показана инфузия глюконата кальция.

#### **Особые указания**

Перед назначением золедроновой кислоты пациентам необходимо провести гидратацию. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения препарата необходим постоянный контроль за концентрацией кальция, фосфата, магния и креатинина в сыворотке крови. При развитии гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомагниемии необходима краткосрочная поддерживающая терапия. Так как нелеченные пациенты с гиперкальциемией имеют некоторую степень нарушения функции почек, необходим тщательный контроль за функцией почек.

Препарат содержит 0,245 ммоль (5,63 мг) натрия в одном флаконе, что следует учитывать при его назначении пациентам, соблюдающим диету с ограничением потребления натрия.

#### **Почечная недостаточность**

Назначение препарата пациентам с гиперкальциемией, вызванной опухолью и признаками ухудшения функции почек, возможно только в случае, когда потенциальная польза длительной терапии препаратом превышает возможный риск.

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

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бифосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относятся: дегидратация, ранее существующее нарушение функции почек, многократные приемы золедроновой кислоты или других бифосфонатов, а также применение нефротоксических средств.

Перед приемом каждой дозы золедроновой кислоты у пациентов необходимо измерять уровень креатинина в сыворотке крови.

При ухудшении функции почек во время лечения, следует прекратить прием препарата. Возобновление приема препарата возможно только тогда, когда уровень креатинина вернется к исходному значению в пределах 10% от исходной величины.

Не рекомендуется назначать препарат пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин)

#### **Печеночная недостаточность**

Нет определенных рекомендаций для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, из-за ограниченных клинических данных.

#### **Остеонекроз**

##### **Остеонекроз челюсти**

Известны случаи развития остеонекроза челюсти у пациентов онкологического профиля, получающих схемы лечения, включающие бифосфонаты. Многие из этих пациентов получали химиотерапию и кортикостероиды. Большинство зафиксированных случаев было связано со стоматологическими процедурами (удаление зуба). Многие имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит. У пациентов с сопутствующими факторами риска (злокачественная опухоль, химиотерапия, терапия кортикостероидами, недостаточная гигиена полости рта) до начала лечения бифосфонатами должен проводиться осмотр полости рта с соответствующими профилактическими

процедурами. Во время лечения бифосфонатами эти пациенты по возможности должны избегать инвазивных стоматологических процедур. При развитии остеонекроза челюсти во время лечения бифосфонатами, стоматологическая операция может ухудшить состояние больного.

Данные отсутствуют относительно пациентов, нуждающихся в стоматологических процедурах, чтобы предположить, снижает ли прекращение лечения бифосфонатами риск развития остеонекроза челюсти.

##### **Остеонекроз другой локализации**

Остеонекроз наружного слухового прохода наблюдался при приеме бифосфонатов, в основном во время длительной терапии. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового прохода включают прием стероидов, химиотерапия и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Также были единичные сообщения о развитии остеонекроза тазовой и бедренной костей у взрослых пациентов, получающих золедроновую кислоту.

##### **Костно-мышечная боль**

В постмаркетинговых исследованиях были единичные сообщения об острой, иногда инвалидизирующей боли в костях, суставах или мышцах у больных, принимающих бифосфонаты. Время до начала симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. У большинства пациентов после прекращения лечения отмечалось уменьшение выраженности симптомов.

##### **Атипичные переломы бедренной кости**

При терапии бифосфонатами сообщалось о случаях атипичных (подвертельных и диафизарных) переломов бедренной кости, преимущественно у пациентов, получавших длительную терапию по поводу остеопороза.

##### **Гипокальциемия**

Имеются сообщения о развитии гипокальциемии у пациентов, получавших золедроновую кислоту. Сообщалось о вторичных по отношению к тяжелой гипокальциемии сердечных аритмиях и неврологических побочных реакциях (судороги, тетания, гипестезия). Следует соблюдать осторожность при назначении золедроновой кислоты с другими препаратами, вызывающими гипокальциемию.

##### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Препарат противопоказан в период беременности и кормления грудью.

##### **Влияние на способность водить и использовать машины**

Исследования относительно влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать со сложными механизмами не проводились.

##### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Следует соблюдать осторожность при совместном применении бифосфонатов с аминогликозидами, петлевыми диуретиками, кальцитонином, поскольку это может привести к более длительному, чем необходимо, снижению уровня кальция в сыворотке.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата с другими потенциально нефротоксичными препаратами.

Следует иметь в виду возможность развития гипомагниемии.

У пациентов с множественной миеломой при одновременном назначении золедроновой кислоты с талидомидом повышается риск возникновения нарушения функции почек.

Следует соблюдать осторожность при совместном назначении золедроновой кислоты с антиангиогенными препаратами, так как это может вызвать увеличение частоты развития остеонекроза челюсти.

##### **Фармацевтическая несовместимость**

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с растворами, содержащими кальций (p-р Рингера и др.).

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами. Для введения раствора золедроновой кислоты следует использовать отдельную систему для инфузий.

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

##### **Срок годности**

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

##### **Условия хранения**

Препарат хранить при температуре 15 - 30 °С в недоступном для детей месте. После вскрытия флакона и разведения его содержимого в 100 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида или 5% р-ра глюкозы, готовый к применению препарат сохраняет стабильность в течение 24 часов при хранении в холодильнике (при температуре 2-8 °С). В случае если раствор охлажден, перед введением его следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры.

##### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 4мг/5мл во флаконе из стекла. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

##### **Условия отпуска из аптек**

Отпускается по рецепту.

Производитель



ЗАО «Ликвор», Армения  
Ереван, Кочиняна 7/9  
Тел.: 37460 37 88 00  
E-mail: info@liqvor.com  
www.liqvor.com