Блазтера



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Золедроновая кислота

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде лепешки, отдельных агрегатов или порошка белого или почти белого цвета.

	1 фл.
золедроновой кислоты моногидрат	4.264 мг,
что соответствует содержанию золедроновой кислоты	4 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, натрия цитрат (для доведения pH), вода д/и (до лиофилизации).

Флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ингибитор костной резорбции. Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, которые обладают избирательным действием на костную ткань. Препарат подавляет резорбцию костной ткани, действуя на остеокласты.

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. Точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию кости, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при костных метастазах.

Золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие в отношении клеток миеломы человека и рака молочной железы, а также уменьшает проникновение клеток рака молочной железы человека через экстрацеллюлярный матрикс, что свидетельствует о наличии у нее антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и у животных продемонстрировал антиангиогенное действие.

У больных раком предстательной железы и другими солидными опухолями с метастатическим поражением костей золедроновая кислота предотвращает развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижает потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшает опухолевую гиперкальциемию.

Препарат способен сдерживать прогрессирование болевого синдрома. Лечебный эффект менее выражен у пациентов с остеобластическими очагами, чем с остеолитическими.

У больных с опухолевой гиперкальциемией действие золедроновой кислоты характеризуется снижением концентрации кальция в сыворотке крови и выведения кальция с мочой. Среднее время до нормализации концентрации кальция составляет около 4 дней. К 10-му дню концентрация кальция нормализуется у 87-88% больных. Среднее время до рецидива (скорректированная по альбумину концентрация кальция сыворотки не менее 2.9 ммоль/л) составляет 30-40 дней. Значимых различий между эффективностью золедроновой кислоты в дозах 4 и 8 мг при лечении гиперкальциемии не наблюдается.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

Всасывание и распределение

После начала инфузии концентрация в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая C_{max} в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10% через 4 ч и на менее чем 1% от C_{max} через 24 ч с дальнейшим длительным периодом низких концентраций, не превышающих 0.1% от C_{max} до повторной инфузии на 28 день. Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на AUC.

Связывание с белками плазмы - 56%. Отмечается низкое сродство золедроновой кислоты к компонентам крови.

Метаболизм и выведение

Не подвергается метаболизму.

Выводится почками в неизмененном виде в 3 этапа: 1 и 2 фазы - быстрое выведение препарата из системного кровотока, с $T_{1/2}$ - 0.24 ч и 1.87 ч соответственно, и 3 фаза - длительная, с $T_{1/2}$ - 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 23-55%. Остальное количество препарата связывается с костной тканью, после чего происходит медленное обратное его высвобождение в системный кровоток и выведение почками; с калом выводится менее 3%. Общий плазменный клиренс - 2.54-7.54 л/ч. Он не зависит от дозы препарата, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Почечный клиренс положительно коррелирует с КК и составляет 42-108% от КК, составляющего в среднем 55-113%. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 20 мл/мин) и умеренной степени (КК 50 мл/мин) клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72% соответственно от значений клиренса препарата у пациентов при КК 84 мл/мин.

Показания к применению:

— гиперкальциемия (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), индуцированная злокачественными опухолями;

— метастатическое поражение костей при злокачественных солидных опухолях и миеломная болезнь (для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, уменьшения гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии).

Относится к болезням:

- Миелома
- Опухоли

Противопоказания:

— исходное тяжелое нарушение функции почек (КК<30 мл/мин);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность применения не изучались);

— повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью*

При решении вопроса о применении золедроновой кислоты у больных с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек, необходимо оценить состояние больного и сделать вывод о том, преобладает ли потенциальная польза от введения препарата над возможным риском.

Осторожность следует соблюдать при применении золедроновой кислоты у пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте (при применении других бисфосфонатов отмечались случаи бронхоспазма).

Способ применения и дозы:

Препарат вводят в/в капельно в течение не менее 15 мин.

При *гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями,* при концентрации скорректированного по альбумину сывороточного кальция ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л максимальная рекомендуемая доза составляет 4 мг.

Перед инфузией необходимо проверить концентрацию креатинина в сыворотке крови. Коррекция режима дозирования у **пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени (концентрация сывороточного креатинина <400 мкмоль/л или <4.5 мг/дл)** не требуется.

Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента (введение 0.9% раствора натрия хлорида перед, одновременно или после инфузии золедроновой кислоты). Повторное введение препарата в дозе 4 мг показано в случае ухудшения состояния после отчетливого эффекта (то есть достижения концентрации ионов кальция в сыворотке крови 2.7 ммоль/л и ниже) или в случае рефрактерности к первому введению. Интервал между первым и повторным введением должен быть не менее 1 недели для оценки эффекта.

При необходимости повторного введения золедроновой кислоты концентрацию креатинина сыворотки крови следует определять перед каждой инфузией.

При *множественной миеломе и метастатическом поражении костей при солидных опухолях* доза препарата Блазтера зависит от исходного КК, рассчитанного по формуле Кокрофта.

Рекомендуемые дозы у **пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени (значения КК 30-60 мл/мин)** приведены ниже.

Исходное значение КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза Блазтеры
>60	4.0 мг
50-60	3.5 мг
40-49	3.3 мг
30-39	3.0 мг

После начала терапии золедроновой кислотой следует проводить определение концентрации сывороточного креатинина перед введением каждой дозы препарата.

При выявлении нарушений функции почек очередное введение препарата следует отложить. Нарушения функции почек определяются по следующим параметрам:

— для пациентов с нормальными исходными значениями креатинина (<1.4 мг/дл) - повышение на 0.5 мг/дл.

— для пациентов с отклонениями исходного уровня креатинина (>1.4 мг/дл) - повышение на 1 мг/дл.

Терапию золедроновой кислотой возобновляют только после того, как уровень креатинина достигает значений в пределах 10% от исходной величины, в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Пациентам следует дополнительно к терапии золедроновой кислотой назначить кальций внутрь в дозе 500 мг/сут и витамин D внутрь в дозе 400 МЕ/сут.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Раствор готовят в асептических условиях. Содержимое флакона (4 мг золедроновой кислоты) растворяют в 5 мл воды для инъекций и осторожно встряхивают до полного растворения. Полученный раствор с необходимой дозой разводят в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Приготовленный раствор желательно использовать непосредственно после приготовления. Неиспользованный

раствор можно хранить в холодильнике при температуре 2-8°С не более чем 24 ч. Перед введением раствор следует выдержать в помещении до достижения им комнатной температуры.

Общее время между разведением концентрата, хранением приготовленного раствора в холодильнике при температуре 2-8°С и окончанием введения препарата не должно превышать 24 ч.

Раствор золедроновой кислоты не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами или с растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы, такими как раствор Рингера. Всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

Побочное действие:

Нежелательные реакции, связанные с применением золедроновой кислоты, обычно слабовыраженные. Критерии частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), иногда (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны органов кроветворения: часто - анемия, иногда - тромбоцитопения, лейкопения; редко - панцитопения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - головная боль; иногда - головокружение, парестезии, нарушения вкусовых ощущений, гипестезия, гиперестезия, тремор, чувство тревоги, расстройства сна; редко - спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто - конъюнктивит; иногда - нечеткость зрения; очень редко - увеит, эписклерит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, анорексия; иногда - диарея, запор, абдоминальные боли, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: иногда - одышка, кашель.

Дерматологические реакции: иногда - зуд, сыпь (включая эритематозную и макулярную), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - боли в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли; иногда - мышечные судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда - выраженное повышение АД; редко - брадикардия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - нарушения функции почек; иногда - острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.

Аллергические реакции: иногда - реакции повышенной чувствительности; редко - ангионевротический отек.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - гипофосфатемия; часто - повышение сывороточных концентраций креатинина и мочевины, гипокальциемия; иногда - гипомагниемия, гипокалиемия; редко - гиперкалиемия, гипернатриемия.

Местные реакции: боль, раздражение, отечность, образование инфильтрата в месте введения препарата.

Прочие: часто - лихорадка, гриппоподобный синдром (включающий общее недомогание, озноб, болезненное состояние, повышение температуры тела); иногда - астения, периферические отеки; боль в грудной клетке, увеличение массы тела.

При лечении пациентов бисфосфонатами в клинической практике описаны редкие случаи развития остеонекроза челюсти (обычно после экстракции зуба или другого стоматологического вмешательства). Четкая причинная связь развития остеонекроза не установлена.

Передозировка:

Симптомы: усиление симптомов гипокальциемии.

Лечение: введение кальция глюконата.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении с золедроновой кислотой других часто применяемых лекарственных препаратов (противоопухолевые средства, диуретики, антибиотики, анальгетики) каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечено.

По данным, полученным в исследованиях in vitro, золедроновая кислота не имеет значительного связывания с белками плазмы и не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов, поскольку одновременное действие этих препаратов проявляется увеличением продолжительности снижения концентрации кальция в плазме крови.

Осторожность необходима при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием.

У пациентов с множественной миеломой возможно повышение риска развития нарушений функции почек при в/в введении бисфосфонатов, таких как золедроновая кислота, в комбинации с талидомидом.

Фармацевтическое взаимодействие

Разведенный раствор золедроновой кислоты нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими ионы кальция, например, раствором Рингера.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение золедроновой кислотой необходимо проводить под контролем врача, имеющего опыт применения бисфосфонатов.

При решении вопроса о применении золедроновой кислоты у больных с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек, необходимо оценить состояние больного и сделать вывод о том, преобладает ли потенциальная польза от введения препарата над возможным риском. Перед каждым введением золедроновой кислоты следует определять концентрацию креатинина в сыворотке. В начале лечения препаратом больных с костными метастазами, имеющих нарушения функции почек слабой и средней степени выраженности, рекомендуется применять золедроновую кислоту в сниженных дозах. Если нарушение функции почек появилось во время терапии золедроновой кислотой, можно продолжать терапию препаратом только после того, как концентрация креатинина вернется к значениям, которые находятся в пределах 10% от исходной величины.

Перед инфузией следует убедиться в адекватной гидратации пациента. При необходимости рекомендуется введение 0.9% раствора натрия хлорида перед, параллельно или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения золедроновой кислоты необходим постоянный контроль концентрации кальция, фосфора, магния и креатинина в сыворотке крови. При развитии гипокальциемии, гипофосфатемии или гипомагниемии может возникнуть необходимость в кратковременном дополнительном введении соответствующих веществ. У пациентов с нелеченной гиперкальциемией как правило имеется нарушение функции почек, поэтому необходим тщательный мониторинг функции почек у данной категории больных. При решении вопроса о лечении золедроновой кислотой пациентов с костными метастазами солидных опухолей следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2-3 месяца после начала лечения.

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относятся дегидратация, предшествующая почечная недостаточность, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств, и слишком быстрое введение препарата. Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 минут, возможность нарушения функции почек сохраняется.

Повышение сывороточных концентраций креатинина также наблюдается у некоторых пациентов при длительном применении золедроновой кислоты в рекомендуемых дозах, хотя менее часто.

Поскольку имеются ограниченные клинические данные по применению препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, не представляется возможным дать специфические рекомендации для данной категории пациентов.

Описаны случаи остеонекроза челюсти у онкологических больных на фоне противоопухолевого лечения, включающего бисфосфонаты. У многих пациентов имели место признаки местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит.

До начала лечения бисфосфонатами необходимо предусматривать стоматологическое обследование и соответствующие профилактические процедуры у больных с факторами риска (сопутствующая терапия - химиотерапия, лучевая терапия, лечение ГКС; сопутствующие заболевания - анемия, коагулопатии, инфекция,

имеющееся заболевание полости рта; плохая гигиена рта).

Во время лечения этих пациентов следует, по возможности, избегать стоматологических операций. Нет данных, что прерывание лечения бисфосфонатами до стоматологических вмешательств снижает риск остеонекроза челюсти. План лечения конкретного пациента должен основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза.

При нарушениях функции почек

Рекомендуемые дозы у **пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени (значения КК 30-60 мл/мин)** приведены ниже.

Исходное значение КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза Блазтеры
>60	4.0 мг
50-60	3.5 мг
40-49	3.3 мг
30-39	3.0 мг

После начала терапии золедроновой кислотой следует проводить определение концентрации сывороточного креатинина перед введением каждой дозы препарата.

При выявлении нарушений функции почек очередное введение препарата следует отложить. Нарушения функции почек определяются по следующим параметрам:

— для пациентов с нормальными исходными значениями креатинина (<1.4 мг/дл) - повышение на 0.5 мг/дл.

— для пациентов с отклонениями исходного уровня креатинина (>1.4 мг/дл) - повышение на 1 мг/дл.

Терапию золедроновой кислотой возобновляют только после того, как уровень креатинина достигает значений в пределах 10% от исходной величины, в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность применения не изучались).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Blaztera