Резорба



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 порошка или пористой массы белого или почти белого цвета; приложенные растворители - прозрачные бесцветные жидкости без запаха.

	1 фл.
золедроновой кислоты моногидрат	4.26 мг,
что соответствует содержанию золедроновой кислоты безводной	4 мг

Вспомогательные вещества: D-маннитол - 220 мг, натрия цитрат двухводный - 27.34 мг (в пересчете на натрия цитрат безводный - 24 мг).

Растворитель в ампуле: вода д/и - 5 мл.
Растворитель в контейнере: натрия хлорид раствор для инфузий 0.9% - 100 мл.

Флаконы темного стекла вместимостью 10 мл (1) в комплекте с растворителем вода д/и (амп. 1 шт.) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
Флаконы темного стекла вместимостью 10 мл (1) в комплекте с растворителем вода д/и (амп. 1 шт.) - упаковки ячейковые контурные (1), контейнеры в мешках с растворителем натрия хлорид раствор для инфузий 0.9% (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к высоко эффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на костную ткань. Препарат подавляет резорбцию костной ткани, воздействуя 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 метастазах в костях. In vivo: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток;

проявляет антиангиогенную активность. Подавление костной резорбции клинически сопровождается, в т.ч., выраженным снижением болевых ощущений.

In vitro: ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность, синергичный цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами; антиадгезивную и антиинвазивную активность. Золедроновая кислота, благодаря синергическому эффекту, в комбинации с гормональной терапией или химиотерапией подавляет пролиферацию и индуцирует 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 животных и оказывает антиангиогенное действие.

У больных раком молочной железы, 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 множественной миеломой и раком молочной железы при наличии как минимум одного костного очага эффективность золедроновой кислоты в дозе 4 мг сравнима с памидроновой кислотой в дозе 90 мг.

У больных с опухолевой гиперкальциемией действие препарата характеризуется снижением уровня кальция в сыворотке крови и выведения кальция почками. Среднее время до нормализации уровня кальция составляет около 4 дней. К 10-му дню концентрация кальция нормализуется у 87-88% больных. Среднее время до рецидива (скорректированный по альбумину уровень 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.

Исследования не выявляют значимых различий в отношении частоты и тяжести нежелательных явлений, наблюдавшихся у пациентов, получавших золедроновую кислоту в дозах 4 мг, 8 мг, памидроновую кислоту в дозе 90 мг или плацебо как при лечении метастазов в кости, так и гиперкальциемии.

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике при метастазах в кости получены после однократной и повторных 5 и 15 минутных инфузии 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты у 64 пациентов.

Всасывание и распределение

Фармакокинетические параметры не зависят от дозы. После начала инфузии концентрация в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая C_{max} в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10% после 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.

Метаболизм и выведение

Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде. Золедроновая кислота не
ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 у человека.

Золедроновая кислота, введенная в/в, выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с $T_{1/2}$ - 0.24 ч и 1.87 ч и длительная фаза с конечным $T_{1/2}$, составляющим 146 ч. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней.

В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 39±16% введенной дозы. 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 времени
инфузии с 5 минут до 15 приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не
влияет на AUC.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические исследования у пациентов с гиперкальциемией или недостаточностью функции печени не проводились. По данным, полученным in vitro, золедроновая кислота не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450
человека и не подвергается биотрансформации, что позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет сколько-нибудь существенно на фармакокинетику золедроновой кислоты. Через кишечник выводится менее 3% дозы препарата.

Почечный клиренс золедроновой кислоты положительно коррелирует с КК и составляет 75±33% от КК, составляющего в среднем 84±29% (диапазон 22-143 мл/мин) у 64 пациентов, включенных в исследование. Анализ

популяции показал, что у пациентов с тяжелой почечной (КК <20 мл/мин) или умеренной почечной недостаточностью (КК 20-50 мл/мин) рассчитанный клиренс золедроновой кислоты составляет 37% и 72% соответственно от значений клиренса золедроната у пациентов с КК > 84 мл/мин. Ограниченные фармакокинетические данные получены для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин).

Показано низкое сродство золедроновой кислоты к компонентам крови, связывание с белками плазмы низкое (около 56%) и не зависит от концентрации препарата.

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, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии).

Относится к болезням:

- Миелома
- Опухоли

Противопоказания:

— выраженная почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

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

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

С *осторожностью:* при нарушении функции почек, выраженной печеночной недостаточности (нет данных по применению), у пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте.

Способ применения и дозы:

В/в капельно в течение как минимум 15 мин.

При *костных метастазах и остеолитических очагах при множественной миеломе* рекомендуемая доза составляет 4 мг каждые 3-4 недели.

Дополнительно рекомендуется назначать внутрь кальций в дозе 500 мг/сут и витамин D в дозе 400 МЕ/сут.

При *гиперкальциемии* (концентрация кальция с коррекцией по уровню альбумина ≥12 мг/дл или 3 ммоль/л), *обусловленной злокачественными опухолями,* рекомендуемая доза составляет 4 мг, однократно. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента.

Пациенты с нарушением функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями: решение о лечении золедроновой кислотой **пациентов с выраженными нарушениями функции почек** следует принимать только после тщательной оценки соотношения риск/польза. При **концентрации креатинина в сыворотке крови < 400 мкмоль/л или < 4.5 мг/дл** коррекции режима дозирования не требуется.

Костные метастазы распространенных злокачественных опухолей и миеломная болезнь: доза золедроновой кислоты зависит от исходного уровня КК, рассчитанного по формуле Кокрофта-Гаулта.
При **тяжелых нарушениях функции почек (КК < 30 мл/мин)** применять золедроновую кислоту не рекомендуется.
Рекомендуемые дозы при **легких или умеренных нарушениях функции почек (значения КК 30-60 мл/мин)** приведены ниже.

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

Определение концентрации сывороточного креатинина следует определять перед введением каждой дозы препарата. При выявлении нарушений функции почек очередное введение золедроновой кислоты следует отложить.

Нарушения функции почек определяются по следующим параметрам:

— для пациентов с нормальными исходными значениями креатинина (<1.4 мг/дл) – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на 0.5 мг/дл;
— для пациентов с отклонениями исходного уровня креатинина (>1.4 мг/дл) – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на 1 мг/дл.

Терапию золедроновой кислотой возобновляют только после того, как уровень креатинина достигнет значений превышающих исходную величину не более чем на 10%, в той же дозе, которая применялась до прерывания лечения.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Раствор готовят в асептических условиях; 4 мг растворяют в 5 мл воды для инъекций, осторожно встряхивают до полного растворения. Полученный раствор с необходимой дозой разводят в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Не использовать растворы, содержащие кальций.

Приготовленный раствор желательно использовать непосредственно после приготовления. Неиспользованный раствор можно хранить в холодильнике при температуре от +2° до + 8°С не более 24 ч. Раствор, хранившийся в холодильнике, перед введением следует согреть до комнатной температуры.

Побочное действие:

Нежелательные реакции перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения. Критерии частоты: 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 нервной системы: часто - головная боль; иногда - головокружение, парестезии, нарушения вкусовых ощущений, гипестезия, гиперестезия, тремор, чувство тревоги, расстройства сна; редко - спутанность сознания.

Со стороны органов зрения: часто - конъюнктивит; иногда - "размытость" зрения; очень редко - увеит, эписклерит.

Со стороны ЖКТ: 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 макулезную), 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 или снижение АД; редко - брадикардия.

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

Со стороны иммунной системы: иногда - реакции повышенной чувствительности; редко - ангионевротический отек.

Нарушения 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, жар); иногда - астения, периферические отеки; боль в грудной клетке, увеличение массы тела. При лечении пациентов бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, иногда отмечались случаи развития

остеонекроза челюсти (обычно после экстракции зуба или другого стоматологического вмешательства). В очень редких случаях, снижение АД на фоне терапии золедроновой кислотой приводило к обмороку или циркуляторному коллапсу.

Передозировка:

Симптомы: при острой передозировке золедроновой кислоты возможны нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава, включая концентрацию кальция, фосфатов и магния в плазме крови.

Лечение: при случайной передозировке пациент должен находиться под постоянным наблюдением. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В качестве растворителей нельзя использовать растворы, содержащие кальций, в частности раствор Рингера.

При одновременном применении с противоопухолевыми лекарственными средствами, диуретиками, антибиотиками, анальгетиками клинически значимого взаимодействия не отмечено.

Бисфосфонаты и аминогликозиды оказывают однонаправленное влияние на концентрацию кальция в сыворотке крови, поэтому при их одновременном назначении повышается риск развития гипокальциемии и гипомагниемии. 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 следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2-3 месяца после начала лечения золедроновой кислотой.

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 в комбинации с талидомидом.

Несмотря на то, что риск вышеописанных осложнений снижается при условии введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин, возможность нарушения функции почек сохраняется. Отмечались случаи ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновения необходимости в проведении гемодиализа при первом или однократном применении золедроновой кислоты.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Особые указания и меры предосторожности:

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

После введения препарата необходим постоянный контроль за концентрацией кальция, магния, фосфора и креатинина в сыворотке крови.

На фоне терапии золедроновой кислотой следует тщательно следить за функцией почек. К факторам риска возникновения нарушения функции почек относятся дегидратация, предшествующая почечная недостаточность, многократное введение золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксичных лекарственных средств, и слишком быстрое введение препарата.

Следует иметь в виду, что при назначении других бисфосфонатов пациентам с бронхиальной астмой, чувствительным к ацетилсалициловой кислоте, отмечались случаи бронхоспазма, однако при применении золедроновой кислоты такие случаи пока не зарегистрированы.

На фоне лечения бисфосфонатами, включая золедроновую кислоту, у онкологических больных описаны случаи развития остеонекроза челюсти в связи с чем до начала лечения бисфосфонатами необходимо предусмотреть стоматологическое обследование и в случае наличия факторов риска (анемия, коагулопатии, инфекции, плохая гигиена или заболевания полости рта, сопутствующая химио- или лучевая терапия, лечение кортикостероидами) провести соответствующие профилактические процедуры. На фоне лечения золедроновой кислотой больным с факторами риска, по возможности, следует избегать стоматологических оперативных вмешательств.

Использование в педиатрии

Противопоказано применение препарата в детском и подростковом возрасте, т.к. безопасность и эффективность применения не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследование влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать со сложными механизмами не проводились. В случае появления побочных эффектов со стороны ЦНС рекомендуется избегать видов деятельности, требующих повышенного внимания и скорости психических и двигательных реакций.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* следует назначать препарат при нарушении функции почек.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует назначать препарат при выраженной печеночной недостаточности (нет данных по применению).

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности лиофилизата - 3 года, растворителя – 5 лет.

Восстановленный раствор можно хранить при температуре от 5° до 25°С в течение 24 ч.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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