Золедронат-Тева



Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий	**1 фл.**
золедроновая кислота	4 мг

5 мл - флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Золедроновая кислота относится к бисфосфонатам, обладающим избирательным действием на костную ткань. Подавляет избыточную резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты. Точный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор нсвыяснен. Золедроновая кислота не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства кости.

У пациентов с гиперкальциемией, индуцированной злокачественными опухолями, однократная инфузия золедроновой кислоты сопровождается снижением концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови и повышением экскреции кальция и фосфора с мочой.

Основным патофизиологическим механизмом развития гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях и костных метастазах является гиперактивность остеокластов, приводящая к повышению резорбции костной ткани. Избыточное высвобождение кальция в кровь вследствие резорбции костей приводит к полиурии и нарушениям со стороны ЖКТ, сопровождающимся прогрессирующей дегидратацией и снижением скорости клубочковой фильтрации, что в свою очередь приводит к увеличению обратного всасывания кальция в почках, еще больше усугубляет системную гиперкальциемию и создает «порочный замкнутый круг». Подавление избыточной резорбции костной ткани и обеспечение адекватного поступления жидкости являются необходимыми условиями в лечении гиперкальциемии, вызванной злокачественным новообразованием.

По патофизиологическому механизму развития гиперкальциемии пациенты с гиперкальциемией, вызванной злокачественным новообразованием, могут быть разделены на две группы: пациенты с гуморальной гиперкальциемией и пациенты с гиперкальциемией вследствие инвазии опухоли в костную ткань. При гуморальной гиперкальциемии активация остеокластов и стимуляция костной резорбции осуществляется такими факторами, как паратиреоидный гормон-связанный протеин, вырабатываемый опухолевыми клетками и попадающий в системный кровоток. Гуморальная гиперкальциемия, как правило, развивается при сквамозно-клеточных злокачественных новообразованиях легких, головы и шеи или опухолях мочеполовой системы, таких как почечно-клеточная карцинома или рак яичников. У этих пациентов костные метастазы могут отсутствовать или быть минимальными.

При распространенной инвазии опухолевых клеток в костную ткань ими вырабатываются локально действующие вещества, активирующие остеокластическую резорбцию костей, что также приводит к развитию гиперкальциемии. К новообразованиям, сопровождающимся локально-опосредованной гиперкальциемией, как правило, относятся рак

груди и множественная миелома.

Общий показатель концентрации кальция в сыворотке пациентов с гиперкальциемией, вызванной злокачественным новообразованием, может не отражать тяжесть гиперкальциемии вследствие наличия сопутствующей гипоальбуминемии. В идеале для диагностики и лечения гиперкальциемических состояний необходимо определять концентрацию ионизированного кальция, однако, во многих клинических ситуациях это исследование недоступно или выполняется недостаточно быстро. В связи с этим вместо определения ионизированного кальция часто используется общий показатель концентрации кальция в сыворотке крови с поправкой на уровень альбумина (скорректированный сывороточный кальций (КСК)). Для проведения этих расчетов имеется несколько номограмм.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры не зависят от дозы. После начала инфузии концентрация в плазме 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.

Связь с белками плазмы - 56%.

Не подвергается метаболизму.

Выводится почками в неизмененном виде в 3 этапа: 1 и 2 фазы - быстрое выведение золедроновой кислоты из системного кровотока с $T_{1/2}$ 0,24 ч и 1,87 ч соответственно и 3 фаза - длительное выведение 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 золедроновой кислоты связывается с костной тканью, после чего происходит его медленное обратное высвобождение в системный кровоток и выведение почками; с калом выводится менее 3%. Общий плазменный клиренс - 2.54-7.54 л/ч, не зависит от дозы золедроновой кислоты, пола, возраста, расовой принадлежности и массы тела пациента. Увеличение длительности инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на площадь под кривой «конценрация-время» (AUC). Почечный клиренс положительно коррелирует с КК и составляет 42-108% от КК, составляющего в среднем 55-113%.

У пациентов с тяжелой (КК менее 20 мл/мин) и умеренной почечной недостаточностью (КК от 20 до50 мл/мин) клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72% соответственно от значений клиренса золедроновой кислоты у пациентов с КК 84 мл/мин.

Показания к применению:

— гиперкальциемия (концентрация КСК не менее 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:

— тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мг/мин);

— почечная недостаточность (концентрация креатинина более 3 мг/дл или 265 мкмоль/л) у пациентов с метастатическим поражением костей при злокачественных солидных опухолях и миеломной болезни;

— почечная недостаточность (концентрация креатинина более 4.5 мг/дл или 400 мкмоль/л);

— печеночная недостаточность у пациентов с гиперкальциемией, индуцированной злокачественными опухолями;

— аспиринчувствительная астма;

— заболевания сердца, сопровождающиеся сердечной недостаточностью;

— гипокальциемия;

— детский возраст до 18 лет (нет данных по эффективности и безопасности);

— беременность;

— период лактации;

— повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам и другим компонентам препарата.

С осторожностью: при применении золедроновой кислоты у пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте (при применении других бисфосфонатов отмечались случаи бронхоспазма, см. раздел «Способ применения и дозы»).

Способ применения и дозы:

В виде внутривенной (в/в) инфузии в течение не менее 15 мин.

Гиперкальциемия (концентрация КСК не менее 12 мг/дп или 3 ммоль/л), индуцированная злокачественными опухолями

Целесообразность применения золедроновой кислоты должна определяться с учетом как степени тяжести, так и проявлений гиперкальциемии, связанной со злокачественными опухолями. Для лечения мягких бессимптомных форм гиперкальциемии может быть достаточно только усиленной гидратации путем введения солевых растворов (с применением или без применения петлевых диуретиков).

Максимальная рекомендуемая доза: 4 мг в виде однократной в/в инфузии в течение не менее 15 мин. Введение повторной дозы возможно, если концентрация кальция не нормализуется или наступает ухудшение после отчетливого клинического эффекта. Для реализации полного клинического эффекта начальной дозы интервал перед повторным введением должен составлять не менее 7 сут.

На протяжении всего курса лечения необходимо обеспечение адекватной гидратации (солевыми растворами), однако следует избегать избыточной гидратации, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. Рекомендуется поддерживать диурез около 2 л/сут на протяжении всего лечения. Диуретики могут применяться только после коррекции гиповолемии.

Метастатическое поражение костей при злокачественных солидных опухолях и миеломная болезнь

Рекомендуемая доза в сочетании со стандартной противоопухолевой терапией: 4 мг в виде однократной в/в инфузии в течение не менее 15 мин каждые 3-4 недели.

Для предупреждения гипокальциемии и сохранения гомеостаза пациенты также должны принимать внутрь препараты кальция в дозе 500 мг/сут и поливитамины, содержащие витамин D, из расчета 400 МЕ/сут в сочетании со стандартной противоопухолевой терапией.

Пациенты с почечной недостаточностью

Введение золедроновой кислоты приводит к повышению риска развития нефротоксического синдрома. У пациентов с гиперкальциемией с исходным умеренным нарушением функции почек (концентрация креатинина не более 4,5 мг/дл) коррекция дозы не требуется. При появлении признаков ухудшения функции почек необходимо провести соответствующее обследование для определения соотношения потенциальной пользы дальнейшего лечения и возможного риска. У пациентов с концентрацией креатинина более 4,5 мг/дл (400 мкмоль/л) золедроновая кислота применяется только в случае преобладания ожидаемой пользы над возможным риском развития почечной недостаточности.

У пациентов с почечной недостаточностью при лечении метастатического поражения костей при злокачественных солидных опухолях и миеломной болезни корректируют дозу в соответствии с показателями нарушения функции почек:

• не рекомендуется введение золедроновой кислоты пациентам, имеющим концентрацию креатинина более 3 мг/дл:

• при КК более 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата 4,0 мг (5,0 мл концентрата);

• при КК от 50 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата 3,5 мг (4,4 мл концентрата);

• при КК от 40 до 49 мл/мин рекомендуемая доза препарата 3,3 мг (4,1 мл концентрата);

• при КК от 30 до 39 мл/мин рекомендуемая доза препарата 3,0 мг (3,8 мл концентрата);

• при КК менее 30 мл/мин золедроновую кислоту не применяют.

Пациентам, у которых во время лечения засвидетельствовали прогрессирующее нарушение функции почек, лечение возобновляется после снижения концентрации креатинина в сыворотке крови до показателей в пределах 10% от исходного.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Опыт применения золедроновой кислоты в терапии гиперкальциемии. индуцированной злокачественными опухолями, у пациентов с печеночной недостаточностью ограничен, а полученные данные не позволяют рекомендовать определенный режим дозирования или тактику безопасного применения у таких пациентов.

Применение при астме

У пациентов с аспирин-чувствительной астмой наблюдались случаи бронхиальной обструкции при применении других бисфосфонатов. Несмотря на отсутствие данных о подобных проявлениях на фоне лечения золедроновой кислотой, необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с аспирин-чувствительной астмой.

Приготовление раствора для инфузии

Перед введением препарата концентрат (содержимое одного флакона или меньший объем) разводят в 100 мл раствора для инфузии, не содержащим кальций (0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы).

Нельзя смешивать препарат Золедронат-Тева с другими лекарственными препаратами, растворами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, в том числе раствором Рингера-лактата. Приготовленный раствор золедроновой кислоты необходимо вводить с использованием отдельной системы для в/в инфузии непосредственно после приготовления.

Побочное действие:

Побочные эффекты золедроновой кислоты обычно незначительны и преходящи, схожи с побочными явлениями, отмеченными при применении других бисфосфонатов. В/в инфузии чаще всего сопровождаются лихорадкой. Часто у пациентов развивается гриппоподобный синдром, включающий лихорадку, озноб, жар, боль в костях и/или артралгию, миалгию. После в/в введения отмечены реакции со стороны ЖКТ, такие как тошнота и рвота. Локальные реакции в месте введения, такие как покраснение или припухлость, наблюдаются меньше, чем у 1% пациентов. В большинстве случаев симптомы исчезают в течение 24-48 ч без специфического лечения. Сообщалось о редких случаях кожной сыпи, кожного зуда и боли в груди после введения золедроновой кислоты.

Также как при применении других бисфосфонатов, сообщалось о случаях конъюнктивита и гипомашиемии.

Частота развития побочных реакций классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01% (включая единичные случаи или при не установленной частоте).

Со стороны органов ЖКТ: часто - тошнота, рвота; нечасто - боль в животе, запор, диарея; частота не установлена - стоматит, сухость слизистой полости рта, диспепсия, воспаление слизистой оболочки ЖКТ.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия; нечасто -тромбоцитопения; редко - панцитопения; частота не установлена - гранулоцитопения, нейтропения.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - гипофосфатемия; часто -гипокальциемия; нечасто - гипокалиемия, гипомагниемия.

Со стороны обмена веществ: обезвоживание, анорексия, повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгии, мышечные судороги, астения, боли в костях, боли в мышцах, боли в спине, боли в конечностях.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, спутанность сознания; нечасто -головокружение, гипестезии, гиперестезии, парестезии; частота не установлена - тревога, нервозность, беспокойство, раздражительность, нарушение сна, депрессия, галлюцинации, сонливость, головокружение, извращение вкуса, бессонница, тремор, беспокойство.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - артериальная гипотензия; редко -брадикардия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, кашель; частота не установлена - плевральный выпот, боль в грудной клетке.

Со стороны кожных покровов: частота не установлена - алопеция.

Аллергические реакции: нечасто - кожный зуд; частота не установлена - дерматит, ангионевротический отек.

Со стороны мочеполовой системы: часто - нарушение функции почек; нечасто -гематурия, протеинурия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: ча сто - боль в суставах, боль в костях миалгия; частота не установлена - боль в области спины, боль в области груди.

Со стороны органов зрения: часто - конъюнктивит; нечасто - нечеткость зрения; очень редко - эписклерит, увеит.

Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы): частота не установлена - осложнение течения и прогрессирование злокачественного образования.

Инфекционные заболевания: частота не установлена - кандидоз, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, инфекционные заболевания мочевыводящих путей.

Прочие: часто - гриппоподобный синдром; нечасто - астения; частота не установлена - периферические отеки, гипертермия, быстрая утомляемость.

Передозировка:

Симптомы: при острой передозировке препарата (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 гипомагниемии с клинически значимыми проявлениями показано проведение инфузии глюконата кальция, фосфата натрия или калия, сульфата магния соответственно.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказан при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

По данным, полученным в исследованиях in vitro, золедроновая кислота не имеет существенного связывания с белками плазмы и не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450. Специальные клинические исследования по изучению лекарственного взаимодействия не проводились.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов, поскольку одновременное действие этих препаратов проявляется увеличением продолжительности снижения концентрации кальция в плазме крови. С осторожностью применяют препарат с петлевыми диуретиками в связи с повышенным риском гиперкальциемии. Осторожность также необходима при одновременном применении золедроновой кислоты с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием. Следует также иметь в виду вероятность развития гипомагниемии.

У пациентов с множественной миеломой возможно повышение риска развития нарушений функции почек при в/в инфузии бисфосфонатов, в том числе золедроновой кислоты, в комбинации с талидомидом. Фармацевтическое взаимодействие

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

При использовании стеклянных флаконов, инфузионных систем и мешков разных типов, изготовленных из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена (предварительно заполненных 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы), каких-либо признаков несовместимости с золедроновой кислотой не обнаружено.

Особые указания и меры предосторожности:

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 бисфосфонаты. 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 бисфосфонатами проводить осмотр и санацию зубов. Во время лечения бисфосфонатами эти пациенты, по возможности, должны избегать травматичных стоматологических процедур, т.к. бисфосфонаты предположительно создают условия для возникновения остеонекроза челюсти. Отсутствуют сообщения о снижении риска развития остеонекроза челюсти при уменьшении дозы бисфосфонатов или прекращении терапии бисфосфонатами 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Изучение влияния золедроновой кислоты на способность управлять автотранспортом и работающими механизмами не проводилось. Однако следует соблюдать осторожность при развитии побочных действий со стороны нервной системы (головокружение, сонливость), способных вызвать снижение концентрации внимания и психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

Введение золедроновой кислоты приводит к повышению риска развития нефротоксического синдрома. У пациентов с гиперкальциемией с исходным умеренным нарушением функции почек (концентрация креатинина не более 4,5 мг/дл) коррекция дозы не требуется. При появлении признаков ухудшения функции почек необходимо провести соответствующее обследование для определения соотношения потенциальной пользы дальнейшего лечения и возможного риска. У пациентов с концентрацией креатинина более 4,5 мг/дл (400 мкмоль/л) золедроновая кислота применяется только в случае преобладания ожидаемой пользы над возможным риском развития почечной недостаточности.

У пациентов с почечной недостаточностью при лечении метастатического поражения костей при злокачественных солидных опухолях и миеломной болезни корректируют дозу в соответствии с показателями нарушения функции почек:

• не рекомендуется введение золедроновой кислоты пациентам, имеющим концентрацию креатинина более 3 мг/дл:

• при КК более 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата 4,0 мг (5,0 мл концентрата);

• при КК от 50 до 60 мл/мин рекомендуемая доза препарата 3,5 мг (4,4 мл концентрата);

• при КК от 40 до 49 мл/мин рекомендуемая доза препарата 3,3 мг (4,1 мл концентрата);

• при КК от 30 до 39 мл/мин рекомендуемая доза препарата 3,0 мг (3,8 мл концентрата);

• при КК менее 30 мл/мин золедроновую кислоту не применяют.

Пациентам, у которых во время лечения засвидетельствовали прогрессирующее нарушение функции почек, лечение возобновляется после снижения концентрации креатинина в сыворотке крови до показателей в пределах 10% от исходного.

При нарушениях функции печени

Опыт применения золедроновой кислоты в терапии гиперкальциемии, индуцированной злокачественными опухолями, у пациентов с печеночной недостаточностью ограничен, а полученные данные не позволяют рекомендовать определенный режим дозирования или тактику безопасного применения у таких пациентов.

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 18 лет.

Условия хранения:

При температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zoledronat-Teva