ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ВЕРОКЛАСТ

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Верокласт
Международное непатентованное название: золедроновая кислота
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий
Состав
1 флакон содержит:
активное вещество: золедроновая кислота в пересчете на безводное вещество – 4 мг;
вспомогательные вещества: маннитол, натрия цитрат, вода для инъекций.
Описание
Прозрачная бесцветная жидкость

Фармакотерапевтическая группа: костной резорбции ингибитор, бисфосфонат
Код АТХ: M05BA08

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, обладающим избирательным действием 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 различными противоопухолевыми свойствами, которые могут способствовать достижению общего эффекта при терапии метастатического процесса в костях. В доклинических исследованиях показано, что золедроновая кислота:
- In vivo: ингибирует резорбцию костной ткани остеокластами, изменяет микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; проявляет анти-ангиогенную активность.
Подавление костной резорбции клинически сопровождается в том числе выраженным снижением болевых ощущений.
- In vitro: ингибирует пролиферацию остеобластов, проявляет прямую цитостатическую и проапоптотическую активность, синергичный цитостатический эффект с противооухолевыми препаратами; анти-адгезивную и анти-инвазивную активность.
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.

После начала инфузии золедроновой кислоты сывороточные концентрации быстро увеличиваются, достигая максимальной концентрации в сыворотке крови (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. Отмечается низкое сродство золедроновой кислоты к компонентам крови.

Выводится почками в неизмененном виде в 3 этапа: 1 и 2 фазы - быстрое выведение золедроновой кислоты из системного кровотока с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) – 0,24 ч и 1,87 ч соответственно, и 3 фаза – длительная, с $T_{1/2}$ - 146 ч. Не отмечено кумуляции золедроновой кислоты при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 23-55% введенной дозы. Остальное количество золедроновой кислоты связывается с костной тканью, после чего происходит медленное обратное ее высвобождение в системный кровоток и выведение почками; с калом выводится менее 3%. Общий сывороточный клиренс золедроновой кислоты составляет 2,54–7,54 л/ч и 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 золендроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет площадь под кривой «концентрация-время» (AUC). Почечный клиренс золендроновой кислоты положительно коррелирует с клиренсом креатинина (КК) и составляет 42-108% от КК, составляющего в среднем 55-113%. У пациентов с тяжелой (КК ≤20 мл/мин) и умеренной почечной недостаточностью (КК от 20 до 50 мл/мин) клиренс золедроновой кислоты составляет 37 и 72% соответственно от значений клиренса препарата у пациентов с 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, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам, другим компонентам препарата.

Исходное тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина ≤30 мл/мин).

Беременность и период кормления грудью.

Детский и подростковый возраст (безопасность и эффективность применения не изучались).

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

Внутривенно капельно, в течение не менее 15 мин.

Гиперкальциемия, обусловленная 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 со слабой или умеренной почечной недостаточностью (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 до, одновременно или после инфузии препарата).

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.

Метастатическое поражение костей при злокачественных солидных опухолях и миеломная болезнь

Рекомендуемая доза препарата у пациентов без нарушения функции почек (КК>60 мл/мин) составляет 4 мг каждые 3-4 недели.

Доза препарата у пациентов с нарушением функции почек зависит от исходного клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault.

Рекомендуемые дозы у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (значения КК 30-60 мл/мин) приведены ниже.

Исходное значение КК (мл/мин)	*Рекомендуемая доза препарата Верокласт*
50 - 60	3.5 мг (4.4 мл концентрата)
40 - 49	3.3 мг (4.1 мл концентрата)
30 - 39	3.0 мг (3.8 мл концентрата)

После начала терапии препаратом Верокласт следует проводить определение концентрации сывороточного креатинина 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 сывороточного креатинина на 0.5 мг/дл.

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

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

Пациентам следует дополнительно к терапии препаратом Верокласт назначить кальций внутрь в дозе 500 мг в сутки и витамин D внутрь в дозе 400 МЕ/сутки.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Перед введением из концентрата готовят раствор для инфузий. Раствор готовят в асептических условиях. Концентрат (содержимое 1 флакона или меньший объем, если требуется) разводят в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальций (0.9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы). Приготовленный раствор желательно использовать непосредственно после приготовления. Неиспользованный сразу 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 лактат. Всегда следует использовать отдельную систему для инфузий.

Побочное действие

Нежелательные реакции, связанные с применением золедроновой кислоты, обычно слабо выражены. Критерии частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.

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

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

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

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

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, кашель.

Со стороны кожи и кожных придатков: нечасто - зуд, сыпь (включая эритематозную и макулезную), повышенная потливость.

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - выраженное повышение артериального давления; редко - брадикардия.

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

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

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - гипофосфатемия; часто - повышение сывороткенных концентраций креатинина и мочевины, гипокальциемия; нечасто - 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), нечасто - астения, периферические отеки; боль в грудной клетке, увеличение массы тела.

На фоне терапии золедроновой кислотой в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением препарата:

При лечении пациентов бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой, иногда отмечались случаи развития остеонекроза челюсти (обычно после экстракции зуба или другого стоматологического вмешательства).

В очень редких случаях на фоне применения золедроновой кислоты наблюдалось снижение артериального давления, приводящее к обмороку или циркуляторному коллапсу, в основном у пациентов с факторами риска, развитие сонливости, бронхоконстрикции и фибрилляции предсердий.

Передозировка

Симптомы: При острой передозировке золедроновой кислоты (ограниченные данные) отмечались нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, изменения электролитного состава, включая концентрацию кальция, фосфатов и магния в плазме крови.

Лечение: Пациент, получивший дозу препарата, превышающую рекомендованную, должен находиться под постоянным наблюдением. В случае возникновения гипокальциемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, показано проведение инфузии кальция глюконата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении с золедроновой кислоты других часто применяемых лекарственных средств (противоопухолевых средств, диуретиков, антибиотиков, анальгетиков) каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечено.

По данным, полученным в исследованиях in vitro, золедроновая кислота слабо связывается с белками плазмы и не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р450.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов, поскольку одновременное действие этих препаратов удлиняет период снижения концентрации кальция в сыворотке 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 внутривенном 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

Перед инфузией золедроновой кислоты следует убедиться в адекватной гидратации пациента. При необходимости рекомендуется введение 0,9% раствора натрия хлорида до, во время 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 следует принимать во внимание, что терапевтический эффект наступает через 2-3 месяца после начала лечения золедроновой кислотой.

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска возникновения подобных осложнений относится 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 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.

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.

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 пониженных дозах. У пациентов, у которых нарушение функции почек появилось во время терапии золедроновой кислотой, можно продолжать терапию препаратом только после того, как концентрация креатинина сыворотки вернется к значениям, которые находятся в пределах 10% от исходной величины.

Описаны случаи остеонекроза челюсти у онкологических больных на фоне лечения бисфосфонатами, в том числе золедроновой кислотой. У многих пациентов имели место признаки местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит.

В клинической практике наиболее часто развитие остеонекроза челюсти отмечалось у больных распространенным раком молочной железы и миеломной болезнью, а также при наличии стоматологических заболеваний (после удаления зуба, при заболеваниях пародонта, неудовлетворительной фиксации зубных протезов). Известными факторами риска развития остеонекроза челюсти является онкологическое заболевание, сопутствующее лечение (химиотерапия, лучевая терапия, лечение глюкокортикостероидами), сопутствующие заболевания (анемия, коагулопатия, инфекция, предшествующее заболевание полости рта).

Перед назначением бисфосфонатов пациентам следует провести стоматологическое обследование и выполнить необходимые профилактические процедуры, а также рекомендовать строгое соблюдение гигиены полости рта. Во время лечения этих

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

В клинической практике сообщалось о нечастых случаях развития сильной и в некоторых случаях инвалидизирующей боли в костях, суставах и мышцах на фоне применения бисфосфонатов, к которым относится и золедроновая кислота. Указанные симптомы развивались в течение периода от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. После прекращения лечения у большинства пациентов симптомы проходили. У нескольких пациентов симптомы повторялись при возобновлении терапии или назначении другого бисфосфоната.

Эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты в педиатрической практике до настоящего времени не установлены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и др. механизмами

Сведения о влиянии золедроновой кислоты на способность управлять транспортными средствами и др. механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл. По 5 мл препарата в бесцветных пластиковых флаконах. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке из картона. По 50, 80 флаконов с инструкциями по применению (по одной на каждый флакон) в коробке из картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель: ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания ОАО «Верофарм»

Юридический адрес: 143033, Московская область, Одинцовский район, пос. Горки-Х, д.30а

Адрес производства и принятия претензий: 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, корпус 95, корпус 67/ Тел. (49243) 7-17-53

Начальник Медицинского управления

Т.И. Скоблик

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ * ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЛЭНС-Фарм"

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3
ФГУ НЦЭСМП