ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТАКОС®

(METAKOS)

Склад:

діюча речовина: zoledronic acid;

5 мл концентрату містять кислоти золедронової безводної 4 мг, у перерахуванні на кислоту золедронову моногідрат – 4,264 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат дигідрат, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ М05В А08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Золедронова кислота належить до нового класу бісфосфонатів, що специфічним чином діють на кісткову тканину. Вона є одним із найпотужніших серед відомих на сьогодні інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції.

Селективна дія бісфосфонатів на кістки базується на їхній високій спорідненості з мінералізованою кістковою тканиною, однак молекулярний механізм, що призводить до інгібіції остеокластичної активності, на сьогодні не з'ясований. Дослідження на тваринах встановили, що золедронова кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібіції остеокластичної кісткової резорбції, золедронова кислота чинить пряму протипухлинну дію на культивовані клітини мієломи та раку молочної залози людини завдяки інгібіції проліферації клітин та індукції апоптозу. Це вказує на те, що золедронова кислота може мати антиметастатичні властивості.

In vivo – інгібіція остеобластної кісткової резорбції, яка діє на структуру мікрокристалічного матриксу кістки, що зменшує ріст пухлини, антиангіогенна дія (дія на судини, що призводить до зменшення кровопостачання пухлини), протибольова дія.

In vitro – інгібіція остеобластної проліферації, цитостатична дія, проапоптостатична дія на пухлинні клітини, синергічний цитостатичний ефект з іншими протипухлинними препаратами, антиадгезивна та антиінвазивна дія.

Фармакокінетика.

Дані з фармакокінетики при метастазах у кістки отримані після одноразової і повторних 5- і 15-хвилинних інфузій 2, 4, 8 і 16 мг золедронової кислоти 64 пацієнтам. Фармакокінетичні параметри не залежать від дози препарату.

Після початку інфузії золедронової кислоти плазмові концентрації препарату швидко збільшуються, досягаючи піка наприкінці інфузії, далі відбувається швидке зменшення концентрації на 10 % від пікового значення після 4 годин і на < 1 % від пікового значення після 24 годин з послідовно пролонгованим періодом низьких концентрацій, що не перевищують 0,1 % від піка, до другої інфузії на 28-й день. Золедронова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками у 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напіввиведення $t_{½\alpha}$ = 0,24 год і $t_{½\beta}$ = 1,87 год і тривала фаза з кінцевим періодом напіввиведення $t_{½\gamma}$ = 146 год. Не відзначено кумуляції препарату у плазмі при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедронова кислота не піддається метаболізму і виводиться нирками у незміненому вигляді. Протягом перших 24 годин у сечі виявляється 39 ± 16 % введеної дози. Решта препарату в основному зв’язується з кістковою тканиною. Потім поволі відбувається зворотне вивільнення золедронової кислоти з кісткової тканини у системний кровотік і її виведення нирками. Загальний кліренс препарату в організмі становить 5,04 ± 2,5 л/год і не залежить від дози препарату, статі, віку, расової приналежності і маси тіла пацієнта. Збільшення часу інфузії з 5 до 15 хв призводить до зменшення концентрації золедронової кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу у плазмі крові (AUC).

Варіабельність фармакокінетичних параметрів золедронової кислоти у різних пацієнтів була високою, як і інших бісфосфонатів.

Дані з фармакокінетики золедронової кислоти у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедронова кислота не інгібує фермент Р450 людини і не піддається біотрансформації; за даними експериментальних досліджень, проведених на тваринах, з калом виводиться менше 3 % введеної дози, що дає можливість припускати, що стан функції печінки не впливає на фармакокінетику золедронової кислоти.

Нирковий кліренс золедронової кислоти корелює із кліренсом креатиніну, нирковий кліренс становить 5 ± 33 % кліренсу креатиніну, що досягав у середньому 84 ± 29 мл/хв (діапазон 22–143 мл/хв) у 64 онкологічних пацієнтів, включених у дослідження. Аналіз групи пацієнтів показав, що у пацієнтів із кліренсом креатиніну 20 мл/хв (гостра ниркова недостатність) та 50 мл/хв (середній ступінь ниркової недостатності) відносний кліренс золедронової кислоти – 37 % та 72 % відповідно. Однак дані з фармакокінетики у хворих із гострою нирковою недостатністю (< 30 мл/хв) обмежені.

Виявлена низька спорідненість золедронової кислоти з клітинними компонентами крові.

Зв’язування з білками плазми крові низьке (близько 56 %) і не залежить від концентрації золедронової кислоти.

Особливі популяції

Діти

Обмежені фармакокінетичні дані щодо дітей з тяжкою формою порушення остеогенезу дають можливість припустити, що фармакокінетика золедронової кислоти у дітей віком від 3 до 17 років аналогічна такій у дорослих при застосуванні в еквівалентних дозах (мг/кг). Вік, маса, стать і кліренс креатиніну, як виявилося, не впливають на системну експозицію золедронової кислоти.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Профілактика симптомів, пов’язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовбура, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.

– Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини (золедронової кислоти), інших бісфосфонатів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Вагітність або період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічних досліджень одночасно із золедроновою кислотою часто призначали інші лікарські засоби – протипухлинні препарати, діуретики, антибіотики, аналгетики. Жодних клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими в ході досліджень *in vitro*, золедронова кислота істотно не зв’язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому Р450. Проте спеціальні клінічні дослідження щодо вивчення лікарської взаємодії не проводилися.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і аміноглікозидів, бісфосфонатів і кальцитоніну, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, унаслідок чого рівень кальцію в сироватці крові може залишатися зниженим довше, ніж потрібно. Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і петльових діуретиків, оскільки вони можуть виявляти адитивний вплив, внаслідок чого може виникнути гіпокальціємія. Слід бути обережними при призначенні препарату Метакос® та інших потенційно нефротоксичних препаратів. Необхідно враховувати можливість розвитку гіпомагніємії протягом лікування.

У пацієнтів із множинною мієломою при внутрішньовенному введенні бісфосфонатів у комбінації з талідомідом збільшується ризик розвитку ниркової недостатності.

Повідомлялося про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які отримують одночасне лікування золедроновою кислотою та антиангіогенними (зменшують кровопостачання пухлини) лікарськими засобами.

Особливості застосування.

Перед введенням препарату Метакос® слід переконатися в достатній гідратації пацієнта, включаючи пацієнтів із легкими і помірними порушеннями функції нирок.

Необхідно уникати гіпергідратації у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності.

Стандартні метаболічні показники, пов'язані з гіперкальціємією, такі як рівні кальцію, фосфатів і магнію, потрібно ретельно перевірити після початку застосування препарату. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

Неліковані пацієнти з гіперкальціємією зазвичай мають деякі порушення функції нирок, тому необхідний ретельний моніторинг показників функції нирок.

Пацієнти, які одержують терапію Метакосом®, не повинні одночасно застосовувати інші препарати, що містять золедронову кислоту, а також не повинні застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

Порушення функції нирок

При вирішенні питання щодо застосування Метакосу® хворим із гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, на тлі порушення функції нирок слід оцінити стан хворого і зробити висновок про те, чи переважає потенційна користь від лікування над можливим ризиком.

Приймаючи рішення про лікування пацієнтів із метастазами в кістки з метою запобігання симптомам, пов'язаним із захворюваннями хребта, слід враховувати, що ефект від застосування препарату починає проявлятися через 2–3 місяці.

Були повідомлення щодо ниркових дисфункцій, пов'язаних із застосуванням бісфосфонатів. Фактори, які збільшують імовірність порушення ниркової функції, включають: дегідратацію, вже наявне порушення функції нирок, багаторазові цикли застосування Метакосу® або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії в коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні лікарського засобу Метакос® в дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе. Випадки погіршення ниркових функцій, прогресування до ниркової недостатності та виникнення потреби в діалізі спостерігались у пацієнтів після введення початкової дози або одноразової дози золедронової кислоти 4 мг.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові спостерігається також у деяких пацієнтів, які постійно приймають препарат у рекомендованих дозах для запобігання виникненню симптомів, пов'язаних із захворюваннями хребта, хоча це відбувається досить рідко.

Перед прийомом кожної дози Метакосу® у пацієнтів необхідно оцінювати рівень креатиніну в сироватці крові. Після початку лікування пацієнтам із метастазами в кістки та жінкам із ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток при незначних або помірних порушеннях функції нирок рекомендуються нижчі дози Метакосу® (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, у яких спостерігається погіршення ниркової функції під час лікування, прийом препарату можна відновлювати лише тоді, коли рівень креатиніну повернеться до початкового значення в межах 10 % початкової величини.

Через можливий вплив бісфосфонатів, у тому числі Метакосу®, на функцію нирок і у зв'язку з відсутністю розгорнутих даних із клінічної безпеки щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (креатинін сироватки становить ≥ 400 мкмоль/л або ≥ 4,5 мг/дл у пацієнтів із гіперкальціємією, що індукована пухлиною, та креатинін сироватки становить ≥ 265 мкмоль/л або ≥ 3 мг/дл у пацієнтів із метастазами в кістки та у жінок із ранньою стадією раку молочної залози в постменопаузному періоді під час лікування інгібіторами ароматази (AIs) для запобігання втраті маси кісткової тканини та переломам кісток) і лише обмеженими фармакокінетичними даними щодо пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), застосування препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується.

Порушення функції печінки

Відсутні певні рекомендації для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, оскільки доступні лише обмежені клінічні дані.

Остеонекроз щелепи

Повідомлялося про остеонекроз щелепи переважно в онкологічних пацієнтів, які одержували схему лікування, що включала бісфосфонати, у тому числі й золедронову кислоту. Багато із цих пацієнтів отримували також хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Багато хто з пацієнтів мали ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомієліт.

Початок лікування або новий курс лікування слід відкласти, якщо у пацієнтів наявні незагоєні відкриті ураження м'яких тканин у порожнині рота, за винятком медичних надзвичайних ситуацій. До початку лікування бісфосфонатами пацієнтам із супутніми факторами ризику рекомендується стоматологічний огляд з відповідним профілактичним стоматологічним лікуванням та індивідуальною оцінкою користі та ризику.

Необхідно враховувати такі фактори для оцінки індивідуальних ризиків розвитку остеонекрозу щелепи:

– активність бісфосфонатів (більший ризик при застосуванні більш активних складових), спосіб введення (більший ризик у разі парентерального введення) та кумулятивна доза;

– рак, супутні захворювання (наприклад, анемія, коагулопатія, інфекція), хіміотерапія, застосування інгібіторів ангіогенезу, радіотерапія, терапія кортикостероїдами, паління;

– дентальні захворювання в анамнезі, недостатня гігієна порожнини рота, періодонтичні захворювання, інвазивні дентальні процедури та не припасований зубний протез.

Всіх пацієнтів слід попередити про необхідність підтримувати гігієну порожнини рота, проходити звичайні стоматологічні огляди і повідомляти про появу таких симптомів, як рухомість зубів, біль чи припухлість, незагойні рани, під час лікування бісфосфонатами.

Під час терапії цим пацієнтам по можливості слід уникати інвазивних стоматологічних процедур. Стоматологічна операція може погіршити стан пацієнтів, у яких під час терапії бісфосфонатами розвинувся остеонекроз щелепи. Відсутні дані щодо пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, щоб з'ясувати, чи знижується ризик розвитку остеонекрозу щелепи при припиненні лікування бісфосфонатами. Лікар повинен керуватися планом ведення кожного пацієнта, що грунтується на індивідуальній оцінці користі/ризику.

Режим лікування для пацієнтів, у яких виникає остеонекроз щелепи, повинен розроблятися сумісно лікарем-куратором і стоматологом або хірургом-стоматологом, що має досвід лікування пацієнтів з остеонекрозом щелепи. Слід розглянути можливість тимчасової відміни золедронової кислоти до нормалізації стану та максимального зменшення факторів ризику.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу спостерігався при прийомі бісфосфонатів, в основному під час тривалої терапії. Фактори ризику остеонекрозу зовнішнього слухового проходу включають: використання стероїдів, хіміотерапію та/або місцеві фактори ризику, такі як інфекції або травми. Можливість виникнення остеонекрозу зовнішнього слухового проходу слід розглянути у пацієнтів, які отримують бісфосфонати та скаржаться на симптоми з боку органів слуху, в тому числі на хронічні інфекції вуха.

Надходили спорадичні повідомлення про виникнення остеонекрозу інших кісток, включаючи стегнову кістку і кістки таза, у дорослих пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що отримують терапію бісфосфонатами.

Кістково-м'язовий біль

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про сильний, іноді інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м'язах у пацієнтів, які застосовують бісфосфонати. Проте такі повідомлення були поодинокими. Ця категорія препаратів включає і золедронову кислоту. Час до початку появи симптомів варіював від одного дня до декількох місяців від початку лікування. У більшості пацієнтів після припинення лікування зменшувалася вираженість симптомів. У даної категорії пацієнтів відзначали рецидив симптомів, якщо лікування відновлювали тим же лікарським засобом або іншим бісфосфонатом.

Атиповий перелом стегнової кістки

Атипові підвертлюгові і діафізарні переломи стегнової кістки були зареєстровані під час терапії бісфосфонатами, насамперед у пацієнтів, яким протягом тривалого часу лікували остеопороз. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі в будь-якому місці вздовж стегна на ділянці від трохи нижче малого вертлюга до трохи вище надвиростків. Ці переломи виникають після мінімальної травми чи без неї, і деякі пацієнти відчувають біль у стегні або паху, що часто асоціюється із рентгенологічними ознаками стрес-перелому, за кілька тижнів або місяців до виникнення повного перелому стегна. Переломи часто двобічні, тому другу стегнову кістку потрібно обстежити у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і які перенесли перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про погане зрощення таких переломів. На підставі індивідуальної оцінки ризику і користі слід вирішити питання про припинення бісфосфонатної терапії для пацієнтів , якщо є підозра на атипові переломи стегна.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнт повинен повідомити лікарю про будь-який біль у тазу, стегні або паху, а кожного пацієнта з такими симптомами потрібно обстежити на наявність неповного перелому стегнової кістки.

Гіпокальціємія

Повідомлялося про гіпокальціємію у пацієнтів, які застосовували золедронову кислоту; випадки серцевих аритмій та неврологічні реакції (включаючи епілептичні напади, гіпестезію, заціпеніння та тетанію), вторинні до тяжкої гіпокальціємії. Спостерігалися випадки тяжкої гіпокальціємії, що потребували госпіталізації. У деяких випадках гіпокальціємія може загрожувати життю. Слід проявляти обережність при одночасному застосуванні золедронової кислоти з лікарськими препаратами, які можуть викликати гіпокальціємію, оскільки вони можуть мати синергічний ефект, що веде до тяжкої гипокальціємії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). Перед початком терапії необхідно перевірити рівень кальцію в сироватці крові і провести його корекцію при необхідності. Лікування таких пацієнтів повинно бути адекватно доповнено препаратами кальцію і вітаміном D.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Немає достатніх даних щодо застосування золедронової кислоти вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

Період годування груддю

Невідомо, чи потрапляє золедронова кислота у грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Побічні реакції препарату, такі як запаморочення та сонливість, можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, тому необхідно бути обережними при керуванні автотранспортом та роботі зі складними механізмами в період застосування препарату Метакос®.

Спосіб застосування та дози.

Метакос® повинні вводити тільки лікарі, які мають досвід внутрішньовенного введення

бісфосфонатів.

Перед введенням 4 мг/5 мл концентрату Метакосу® розводять у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Готовий розчин Метакосу® для інфузій вводять у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії протягом щонайменше 15 хвилин.

Концентрат Метакосу® не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій або інші двовалентні катіони, такими як лактатний розчин Рінгера, і необхідно вводити у вигляді одноразової внутрішньовенної інфузії з використанням окремої інфузійної системи.

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях

Дорослі, у т. ч. пацієнти літнього віку

Рекомендована доза Метакосу® становить 4 мг у вигляді інфузії кожні 3–4 тижні.

Пацієнтам також необхідно щоденно застосовувати препарати кальцію перорально у дозі 500 мг і 400 МО вітаміну D на добу.

Призначаючи лікування пацієнтам з метастатичним ураженням кісток для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, слід враховувати, що початок ефекту від лікування настає через 2–3 місяці.

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною

Дорослі, у т. ч. пацієнти літнього віку

Рекомендована доза Метакосу® становить 4 мг у вигляді одноразової інфузії. Перед введенням і під час введення Метакосу® необхідно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Порушення функції нирок

Гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною

Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок можливе після ретельної оцінки ризику застосування препарату та очікуваної користі. Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові > 400 мкмоль/л або > 4,5 мг/дл відсутній. Пацієнтам з гіперкальціємією, обумовленою злоякісною пухлиною, з рівнем креатиніну в сироватці крові < 400 мкмоль/л або < 4,5 мг/дл корекція дози не потрібна.

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях

На початку лікування препаратом пацієнтів з множинною мієломою або метастатичним ураженням кісток внаслідок солідної пухлини слід визначити рівень креатиніну в сироватці крові і кліренс креатиніну. Кліренс креатиніну розраховується за формулою Кокрофта–Голта на основі рівня креатиніну в сироватці крові. Метакос® не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок до початку терапії (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Клінічні дослідження щодо застосування золедронової кислоти пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові ˃ 265 мкмоль/л або ˃ 3 мг/дл не проводилися.

Пацієнтам з метастатичним ураженням кісток при порушенні функції нирок легкого або помірного ступеня до початку терапії (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) рекомендуються такі дози лікарського засобу:

Початковий рівень кліренсу креатиніну (мл/хв)	рекомендована Доза метАКОСУ® (мг)*
˃ 60	4 мг
50–60	3,5 мг*
40–49	3,3 мг*
30–39	3 мг*

*Дози розраховані з допущенням заданої AUC = 0,66 мг•год/л (кліренс креатиніну 75 мл/хв). Для пацієнтів з порушенням функції нирок передбачається зменшення дози до рівня, при якому досягається така ж AUC, як і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 75 мл/хв.

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози Метакосу®, у разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. У ході клінічних досліджень порушення функції нирок було визначене таким чином:

– для пацієнтів з нормальним початковим рівнем креатиніну в сироватці крові (< 1,4 мг/дл або < 124 мкмоль/л) – підвищення на 0,5 мг/дл або 44 мкмоль/л;

– для пацієнтів зі зміненим початковим рівнем креатиніну в сироватці крові (> 1,4 мг/дл або > 124 мкмоль/л) – підвищення на 1 мг/дл або 88 мкмоль/л.

Після повернення рівня креатиніну до початкового (в межах 10 % початкової величини) терапію Метакосом® слід відновлювати у тій же дозі, що й до переривання лікування.

Приготування доз Метакосу®

Для внутрішньовенного введення.

4 мг концентрату Метакосу® слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % глюкози для внутрішньовенної інфузії.

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості рекомендовано знижені дози лікарського засобу Метакос®.

Приготування знижених доз Метакосу®

Набрати відповідний об’єм концентрату, враховуючи, що:

– 4,4 мл відповідає 3,5 мг;

– 4,1 мл відповідає 3,3 мг;

– 3,8 мл відповідає 3 мг.

Необхідну кількість рідкого концентрату слід розвести у 100 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % глюкози для внутрішньовенної інфузії.

Перед введенням Метакосу® і після цього потрібно забезпечити достатню гідратацію пацієнта.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність золедронової кислоти для дітей не з’ясована. Немає рекомендацій щодо способу застосування дітям.

Діти.

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлені.

Передозування.

Клінічний досвід терапії гострого передозування золедроновою кислотою обмежений. Зафіксоване помилкове застосування золедронової кислоти у дозі до 48 мг. Пацієнти, яким застосовували препарат у дозі, що перевищує рекомендовану, повинні знаходитися під постійним медичним наглядом, оскільки можливе порушення функції нирок (в т. ч. ниркова недостатність), зміна електролітного складу сироватки (в т. ч. концентрація кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії показано проведення інфузії кальцію глюконату за клінічними показниками. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Протягом 3 днів після застосування золедронової кислоти зазвичай повідомлялося про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгію, міалгію, озноб і артрит із набряками суглобів. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів.

У разі застосування золедронової кислоти виявлено такі важливі побічні реакції: порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія, інтерстиціальна хвороба легенів.

Небажані реакції, пов’язані із застосуванням золедронової кислоти, подібні до тих, про які повідомлялося при застосуванні інших бісфосфонатів, і можуть розвиватися приблизно в однієї третини всіх пацієнтів.

Інформація про нижчевказані побічні реакції була зібрана під час клінічних досліджень, переважно після тривалого лікування золедроновою кислотою.

Побічні реакції класифіковані за частотою їх виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), іноді (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити, виходячи з наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи: часто – анемія; іноді – тромбоцитопенія, лейкопенія; рідко – панцитопенія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; іноді – парестезії, запаморочення, смакові розлади, гіпестезія, гіперестезія, тремор, сонливість; дуже рідко – епілептичні напади, заціпеніння, гіпестезія та тетанія (вторинні до гіпокальціємії).

З боку психіки: іноді – занепокоєність, розлади сну; рідко – сплутаність свідомості.

З боку органів зору: часто – кон'юнктивіти; іноді – помутніння зору, склерит та запалення очної ямки; рідко – увеїт; дуже рідко – епісклерит.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання, анорексія; іноді – діарея, запор, абдомінальний біль, диспепсія, стоматит, сухість у роті.

З боку дихальної системи: іноді – диспное, кашель, бронхоконстрикція; рідко – інтерстиціальна хвороба легенів.

З боку шкіри та підшкірних тканин: іноді – свербіж, висипи (включаючи еритематозні та макулярні висипи), підвищена пітливість.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини: часто – біль у кістках, міалгія, артралгія, генералізований біль, скутість суглобів; іноді – м'язові судоми, остеонекроз щелепи; дуже рідко – остеонекроз зовнішнього слухового проходу (несприятливі реакції, типові для бісфосфонатів), стегнової кістки і кісток таза.

З боку серцево-судинної системи: іноді – артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, артеріальна гіпотензія, що спричинює синкопе та циркуляторний колапс; рідко – брадикардія, серцева аритмія (вторинна до гіпокальціємії).

З боку нирок та сечостатевої системи: часто – ниркові порушення; іноді – гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія; рідко – набутий синдром Фанконі.

З боку імунної системи: іноді – реакції гіперчутливості; рідко – ангіоневротичний набряк.

Загальні порушення і реакції у місці застосування препарату: часто – гарячка, грипоподібний стан (включаючи стомленість, озноб, нездужання і припливи); іноді – реакції у місці ін'єкції (включаючи біль, подразнення, припухлість, затвердіння), астенія, периферичний набряк, біль у грудях, збільшення маси тіла, анафілактичні реакції/шок, кропив'янка; рідко – артрити та набряки суглобів як симптоми гострофазної реакції.

Відхилення лабораторних показників: дуже часто – гіпофосфатемія; часто – підвищення рівня креатиніну і сечовини в крові, гіпокальціємія; іноді – гіпомагніємія, гіпокаліємія; рідко – гіперкаліємія, гіпернатріємія.

Порушення функції нирок

При застосуванні золедронової кислоти повідомлялося про погіршення функції нирок. За даними з безпеки, отриманими у ході реєстраційних досліджень золедронової кислоти щодо попередження небажаних явищ, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, у пацієнтів із поширеними злоякісними захворюваннями частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними із золедроновою кислотою, була такою: множинна мієлома – 3,2 %, рак простати – 3,1 %, рак молочної залози – 4,3 %, рак легень та інші солідні пухлини – 3,2 %. Фактори підвищення ризику порушення функції нирок включають: дегідратацію, вже наявне порушення функції нирок, багаторазові курси лікування золедроновою кислотою або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Зафіксовано випадки погіршення функції нирок, прогресування ниркової недостатності і виникнення необхідності проведення гемодіалізу при

першому або одноразовому застосуванні золедронової кислоти у дозі 4 мг.

Остеонекроз щелепи

Випадки остеонекрозу (в основному щелепи) зафіксовано переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які застосовували золедронову кислоту. Багато хто з цих пацієнтів мав прояви місцевої інфекції, включаючи остеомієліт. Більшість випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Остеонекроз щелепи має багато встановлених факторів ризику, зокрема рак, супутня терапія (наприклад, хіміотерапія, променева терапія, кортикостероїди) та супутні захворювання (наприклад, анемія, коагулопатії, інфекції, захворювання ротової порожнини). Хоча причинно-наслідковий зв'язок не доведений, цим пацієнтам рекомендовано уникати інвазивних стоматологічних процедур.

Фібриляція передсердь

В ході трирічного рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження, в якому оцінювали ефективність і безпеку золедронової кислоти для пацієнток з постменопаузним остеопорозом, загальна частота розвитку фібриляції передсердь становила 2,5 % у групі пацієнток, які отримували золедронову кислоту в дозі 5 мг, і 1,9 % у групі плацебо. Причина виникнення підвищеної частоти розвитку фібриляції передсердь невідома.

Гострофазні реакції

Ці небажані реакції включають гарячку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею та артралгію, а також артрит із асоційованим опуханням суглобів, які можуть проявитися протягом перших 3 днів після інфузії препарату. Зазначену реакцію називають «грипоподібним» синдромом, або синдромом «після отримання препарату».

Атипові переломи стегнової кістки

Протягом періоду постреєстраційного застосування рідко повідомлялося про такі реакції: гострі атипові підвертлюгові та діафізарні переломи стегнової кістки (небажана реакція на бісфосфонати).

Побічні реакції, зумовлені гіпокальціємією

Гіпокальціємія є важливим ідентифікованим ризиком при застосуванні препарату за зареєстрованими показаннями. Дані клінічних та постмаркетингових досліджень свідчать про зв'язок між терапією золедроновою кислотою, повідомленнями про гіпокальціємію та розвитком вторинних серцевих аритмій. Крім того, є дані про зв'язок між гіпокальціємією та вторинними неврологічними реакціями, включаючи епілептичні напади, заціпеніння, гіпестезію та тетанію.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після розведення в стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду чи 5 % розчині глюкози препарат стабільний протягом 24 годин при температурі зберігання 2–8 ºС.

Після асептичного розведення необхідно використовувати готовий для застосування препарат негайно.

Несумісність.

Концентрат препарату Метакос® підлягає розведенню у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат Метакосу® не можна змішувати з розчинами для інфузій, що містять кальцій або інші двовалентні катіони, такими як лактатний розчин Рінгера, і необхідно вводити у вигляді одноразової інфузії з використанням окремої системи для інфузій.

Дослідження зі скляними флаконами, а також кількома типами інфузійних пакетів та інфузійних систем, виготовлених із полівінілхлориду, поліетилену та поліпропілену (попередньо заповнених 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози), показали відсутність несумісності з вищезазначеними пакувальними матеріалами.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Synthon Hispania, S.L., Іспанія, на виробничій дільниці Sothema, Марокко).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТАКОС

(METAKOS)

Состав:

действующее вещество: zoledronic acid;

5 мл концентрата содержат кислоты золедроновой безводной 4 мг, в пересчете на кислоту золедроновую моногидрат – 4,264 мг;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), натрия цитрат дигидрат, кислота хлористоводородная концентрированная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Концентрат для раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Код АТХ М05В А08.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Золедроновая кислота относится к новому классу бисфосфонатов, которые специфическим образом действуют на костную ткань. Она является одним из мощнейших среди известных на сегодняшний день ингибиторов остеокластической костной резорбции.

Селективное действие бисфосфонатов на кости базируется на их высоком сродстве с минерализованной костной тканью, однако молекулярный механизм, приводящий к ингибиции остеокластической активности, на сегодняшний день не выяснен. Исследования на животных установили, что золедроновая кислота ингибирует костную резорбцию без негативного влияния на формирование, минерализацию и механические свойства костей.

Кроме ингибиции остеокластической костной резорбции, золедроновая кислота оказывает прямое противоопухолевое действие на культивированные клетки миеломы и рака молочной железы человека благодаря ингибиции пролиферации клеток и индукции апоптоза. Это указывает на то, что золедроновая кислота может иметь антиметастатические свойства.

In vivo – ингибиция остеобластной костной резорбции, которая действует на структуру

микрокристаллического матрикса кости, уменьшая рост опухоли, антиангиогенное действие (действие на сосуды, приводящее к уменьшению кровоснабжения опухоли), противоболевое действие.

In vitro – ингибиция остеобластной пролиферации, цитостатическое действие, проапоптостатическое действие на опухолевые клетки, синергический цитостатический эффект с другими противоопухолевыми препаратами, антиадгезивное и антиинвазивное действие.

Фармакокинетика.

Данные по фармакокинетике при метастазах в кости получены после одноразовой и повторных 5- и 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты 64 пациентам. Фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата.

После начала инфузии золедроновой кислоты плазменные концентрации препарата быстро увеличиваются, достигая пика в конце инфузии, далее происходит быстрое уменьшение концентрации на 10 % от пикового значения после 4 часов и на < 1 % от пикового значения после 24 часов с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, которые не превышают 0,1 % от пика, до второй инфузии на 28-й день. Золедроновая кислота, введенная внутривенно, выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение препарата из системной циркуляции с периодом полувыведения $t_{½\alpha}$ = 0,24 ч и $t_{½\beta}$ 1,87 ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения $t_{½\gamma}$ = 146 часов. Не отмечено кумуляции препарата в плазме при повторных введениях каждые 28 дней. Золедроновая кислота не поддается метаболизму и выводится почками в неизмененном виде. В течение первых 24 часов в моче определяется 39 ± 16 % введенной дозы. Остаток препарата в основном связывается с костной тканью. Потом медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий клиренс препарата в организме 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 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30 % в конце инфузии, но не влияет на кривую зависимости концентрации от времени в плазме крови (AUC).

Вариабельность фармакокинетических параметров золедроновой кислоты у разных пациентов была высокой, как и других бисфосфонатов.

Данные по фармакокинетике золедроновой кислоты у пациентов с гиперкальциемией и печеночной недостаточностью отсутствуют. По данным, полученным *in vitro*, золедроновая кислота не ингибирует фермент Р450 человека и не поддается биотрансформации; по данным экспериментальных исследований, проведенных на животных, с калом выводится менее 3 % введенной дозы, что позволяет предположить, что состояние функции печени не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина, почечный клиренс составляет 5 ± 33 % клиренса креатинина, который достигал в среднем 84 ± 29

мл/мин (диапазон 22–143 мл/мин) у 64 онкологических пациентов, включенных в исследование. Анализ группы пациентов показал, что у пациентов с клиренсом креатинина 20 мл/мин (острая почечная недостаточность) и 50 мл/мин (средняя степень почечной недостаточности) относительный клиренс золедроновой кислоты – 37 % и 72 % соответственно. Однако данные по фармакокинетике у больных с острой почечной недостаточностью (< 30 мл/мин) ограничены.

Выявлено низкое сродство золедроновой кислоты с клеточными компонентами крови. Связывание с белками плазмы крови низкое (около 56 %) и не зависит от концентрации золедроновой кислоты.

Особые популяции

Дети

Ограниченные фармакокинетические данные о детях с тяжелой формой нарушения остеогенеза позволяют предположить, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей от 3 до 17 лет аналогична таковой у взрослых при применении в эквивалентных дозах (мг/кг). Возраст, масса, пол и клиренс креатинина, как оказалось, не влияют на системную экспозицию золедроновой кислоты.

Клинические характеристики.

Показания.

– Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани (патологические переломы, компрессия позвоночного столба, осложнения после хирургических вмешательств и лучевой терапии или гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью), у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях.

– Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к действующему веществу (золедроновой кислоте), другим бисфосфонатам или каким-либо вспомогательным веществам лекарственного средства.

Беременность или период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

В ходе клинических исследований одновременно с золедроновой кислотой часто назначали другие лекарственные средства – противоопухолевые препараты, диуретики, антибиотики, аналгетики. Каких-либо клинически значимых взаимодействий не отмечалось.

По данным, полученным в ходе исследований *in vitro*, золедроновая кислота существенно не связывается с белками плазмы крови и не ингибирует ферменты системы цитохрома Р450. Однако специальные клинические исследования относительно

изучения лекарственного взаимодействия не проводились.

Рекомендуется придерживаться осторожности при одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов, бисфосфонатов и кальцитонина, поскольку они могут проявлять аддитивное влияние, вследствие чего уровень кальция в сыворотке крови может оставаться сниженным дольше, чем нужно. Рекомендуется придерживаться осторожности при одновременном применении бисфосфонатов и петлевых диуретиков, поскольку они могут проявлять аддитивное влияние, вследствие чего может возникнуть гипокальциемия. Следует быть осторожными при назначении препарата Метакос и других потенциально нефротоксичных препаратов. Необходимо учитывать возможность развития гипомагниемии на протяжении лечения.

У пациентов с множественной миеломой при внутривенном введении бисфосфонатов в комбинации с талидомидом увеличивается риск развития почечной недостаточности. Сообщалось об остеонекрозе челюсти у пациентов, получающих одновременное лечение золедроновой кислотой и антиангиогенными (уменьшают кровоснабжение опухоли) лекарственными средствами.

Особенности применения.

Перед введением препарата Метакос следует убедиться в достаточной гидратации пациента, включая пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек.

Необходимо избегать гипергидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

Стандартные метаболические показатели, связанные с гиперкальциемией, такие как уровни кальция, фосфатов и магния, нужно тщательно проверять после начала применения препарата. Если возникает гипокальциемия, гипофосфатемия или гипомагниемия, может быть необходима кратковременная корригирующая терапия.

Нелеченые пациенты с гиперкальциемией обычно имеют некоторые нарушения функции почек, поэтому необходим тщательный мониторинг показателей функции почек.

Пациенты, получающие терапию Метакосом, не должны одновременно применять другие препараты, содержащие золедроновую кислоту, а также не должны применять любые другие бисфосфонаты.

Нарушения функции почек

При решении вопроса о применении Метакоса больным с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек следует оценить состояние больного и сделать вывод о том, превышает ли потенциальная польза от лечения возможный риск.

При принятии решения о лечении пациентов с метастазами в кости с целью предотвращения симптомов, связанных с заболеваниями позвоночника, следует учитывать, что эффект от применения препарата начинает проявляться через 2–3 месяца.

Были сообщения о почечных дисфункциях, связанных с применением бисфосфонатов.

Факторы, увеличивающие вероятность нарушения почечной функции, включают: дегидратацию, уже существующее нарушение функции почек, многоразовые циклы применения Метакоса или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксических средств или проведение инфузии в более короткий срок, чем было рекомендовано. Хотя при введении лекарственного средства Метакос в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин риск уменьшается, ухудшение функции почек возможно. Случаи ухудшения почечных функций, прогрессирования до почечной недостаточности и возникновения необходимости в диализе наблюдались у пациентов после введения начальной дозы или одноразовой дозы золедроновой кислоты 4 мг.

Повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдается также у некоторых пациентов, которые постоянно принимают препарат в рекомендованных дозах для предотвращения возникновения симптомов, связанных с заболеваниями позвоночника, хотя это происходит достаточно редко.

Перед приемом каждой дозы Метакоса у пациентов необходимо оценивать уровень креатинина в сыворотке крови. После начала лечения пациентам с метастазами в кости и женщинам с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузном периоде во время лечения ингибиторами ароматазы (AIs) для предотвращения потери массы костной ткани и переломов костей при незначительных или умеренных нарушениях функции почек рекомендуются более низкие дозы Метакоса (см. таблицу в разделе «Способ применения и дозы»). Пациентам, у которых наблюдается ухудшение почечной функции во время лечения, прием препарата можно возобновлять только тогда, когда уровень креатинина вернется к начальному значению в пределах 10 % от начальной величины.

Из-за возможного влияния бисфосфонатов, в том числе Метакоса, на функцию почек и в связи с отсутствием развернутых данных по клинической безопасности относительно пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (креатинин сыворотки составляет ≥ 400 мкмоль/л или ≥ 4,5 мг/дл у пациентов с гиперкальциемией, индуцированной опухолью, и креатинин сыворотки составляет ≥ 265 мкмоль/л или ≥ 3 мг/дл у пациентов с метастазами в кости и женщин с ранней стадией рака молочной железы в постменопаузном периоде во время лечения ингибиторами ароматазы (AIs) для предотвращения потери массы костной ткани и переломов костей) и только ограниченными фармакокинетическими данными в отношении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), применение препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.

Нарушения функции печени

Отсутствуют определенные рекомендации для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поскольку доступны только ограниченные клинические данные.

Остеонекроз челюсти

Сообщалось об остеонекрозе челюсти преимущественно у онкологических пациентов, которые получали схему лечения, включающую бисфосфонаты, в том числе и золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов получали также химиотерапию и кортикостероиды. Большинство зафиксированных случаев были связаны со стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба. Многие пациенты имели признаки местной инфекции, включая

остеомиелит.

Начало лечения или новый курс лечения следует отложить, если у пациентов имеются незажившие открытые поражения мягких тканей в полости рта, за исключением медицинских чрезвычайных ситуаций. До начала лечения бисфосфонатами пациентам с сопутствующими факторами риска рекомендуется стоматологический осмотр с соответствующим профилактическим стоматологическим лечением и индивидуальной оценкой пользы и риска.

Необходимо учитывать такие факторы для оценки индивидуальных рисков развития остеонекроза челюсти:

– активность бисфосфонатов (больший риск при применении более активных составляющих), способ введения (больший риск при парентеральном введении) и кумулятивная доза;

– рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатия, инфекция), химиотерапия, применение ингибиторов ангиогенеза, радиотерапия, терапия кортикостероидами, курение;

– дентальные заболевания в анамнезе, недостаточная гигиена полости рта, периодонтические заболевания, инвазивные дентальные процедуры и не прилегающий зубной протез.

Всех пациентов следует предупредить о необходимости поддерживать гигиену полости рта, проходить обычные стоматологические осмотры и сообщать о появлении таких симптомов, как подвижность зубов, боль или припухлость, незаживающие раны, во время лечения бисфосфонатами.

Во время терапии этим пациентам по возможности следует избегать инвазивных стоматологических процедур. Стоматологическая операция может ухудшить состояние пациентов, у которых во время терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти. Отсутствуют данные относительно пациентов, которые нуждаются в стоматологических процедурах, чтобы выяснить, снижается ли риск развития остеонекроза челюсти при прекращении лечения бисфосфонатами. Врач должен руководствоваться планом ведения каждого пациента, основанном на индивидуальной оценке пользы/риска.

Режим лечения для пациентов, у которых возникает остеонекроз челюсти, должен разрабатываться совместно врачом-куратором и стоматологом или хирургом-стоматологом, имеющим опыт лечения пациентов с остеонекрозом челюсти. Следует рассмотреть возможность временной отмены золедроновой кислоты до нормализации состояния и максимального уменьшения факторов риска.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Остеонекроз наружного слухового прохода наблюдался при приеме бисфосфонатов, в основном во время долгосрочной терапии. Факторы риска остеонекроза наружного слухового прохода включают: применение стероидов, химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекции или травмы. Возможность возникновения остеонекроза наружного слухового прохода следует рассмотреть у пациентов, которые получают бисфосфонаты и имеют жалобы

на симптомы со стороны органов слуха, в том числе и на хронические инфекции уха.

Поступали спорадические сообщения о возникновении остеонекроза других костей, включая бедренную кость и кости таза, у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих терапию бисфосфонатами.

Костно-мышечная боль

В ходе постмаркетинговых исследований сообщалось о сильной, иногда инвалидизирующей боли в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, применяющих бисфосфонаты. Однако такие сообщения были единичными. Эта категория препаратов включает и золедроновую кислоту. Время до начала появления симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. У большинства пациентов после прекращения лечения уменьшалась выраженность симптомов. У данной категории пациентов отмечали рецидив симптомов, если лечение возобновляли тем же лекарственным средством или другим бисфосфонатом.

Атипичный перелом бедренной кости

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости были зарегистрированы во время терапии бисфосфонатами, в первую очередь у пациентов, длительное время лечивших остеопороз. Эти поперечные или короткие косые переломы возможны в любом месте вдоль бедра на участке от немного ниже малого вертела до немного выше надмыщелков. Эти переломы возникают после минимальной травмы или без нее, и некоторые пациенты испытывают боль в бедре или паху, что часто ассоциируется с рентгенологическими признаками стресс-перелома, за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедра. Переломы часто двухсторонние, поэтому вторую бедренную кость необходимо обследовать у пациентов, получающих бисфосфонатную терапию и перенесших перелом бедренной кости. Также сообщалось о плохом сращении таких переломов. На основании индивидуальной оценки риска и пользы следует решить вопрос о прекращении бисфосфонатной терапии для пациентов, если есть подозрение на атипичные переломы бедра.

Во время лечения бисфосфонатами пациент должен сообщать врачу о любой боли в тазу, бедре или паху, а каждого пациента с такими симптомами необходимо обследовать на наличие неполного перелома бедренной кости.

Гипокальциемия

Сообщалось о гипокальциемии у пациентов, которые применяли золедроновую кислоту; случаи сердечных аритмий и неврологические реакции (включая эпилептические припадки, гипестезию, оцепенение и тетанию), вторичные к тяжелой гипокальциемии. Наблюдались случаи тяжелой гипокальциемии, требующей госпитализации. В некоторых случаях гипокальциемия может угрожать жизни. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении золедроновой кислоты с лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипокальциемию, поскольку они могут иметь синергический эффект, приводящий к тяжелой гипокальциемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Перед началом терапии необходимо проверить уровень кальция в сыворотке крови и провести его коррекцию при необходимости. Лечение таких пациентов следует адекватно дополнить препаратами кальция и

витамином D.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Лекарственное средство противопоказано в период беременности или кормления грудью.

Период беременности

Нет достаточных данных о применении золедроновой кислоты беременным женщинам. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Период кормления грудью

Неизвестно, попадает ли золедроновая кислота в грудное молоко.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Побочные реакции препарата, такие как головокружение и сонливость, могут влиять на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами, поэтому необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе со сложными механизмами в период применения препарата Метакос.

Способ применения и дозы.

Метакос должны вводить только врачи, которые имеют опыт внутривенного введения бисфосфонатов.

Перед введением 4 мг/5 мл концентрата Метакоса разводят в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы. Готовый раствор Метакоса для инфузий вводят в виде одноразовой внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут.

Концентрат Метакоса нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде одноразовой внутривенной инфузии с использованием отдельной инфузионной системы.

Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани, у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях

Взрослые, в т. ч. пациенты пожилого возраста

Рекомендованная доза Метакоса составляет 4 мг в виде инфузии каждые 3–4 недели.

Пациентам также необходимо ежедневно применять препараты кальция перорально в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D в сутки.

При назначении лечения пациентам с метастатическим поражением костей для профилактики симптомов, связанных с поражением костной ткани, следует учитывать, что начало эффекта от лечения наступает через 2–3 месяца.

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью

Взрослые, в т. ч. пациенты пожилого возраста

Рекомендованная доза Метакоса составляет 4 мг в виде одноразовой инфузии. Перед введением и во время введения Метакоса необходимо обеспечить достаточную гидратацию пациента.

Нарушения функции почек

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек возможно после тщательной оценки риска применения препарата и ожидаемой пользы. Клинический опыт применения препарата пациентам с уровнем креатинина в сыворотке крови > 400 мкмоль/л или > 4,5 мг/дл отсутствует. Пациентам с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, с уровнем креатинина в сыворотке крови < 400 мкмоль/л или < 4,5 мг/дл коррекция дозы не нужна.

Профилактика симптомов, связанных с поражением костной ткани, у пациентов со злокачественными новообразованиями на поздних стадиях.

В начале лечения препаратом пациентов с множественной миеломой или метастатическим поражением костей вследствие солидной опухоли следует определить уровень креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина. Клиренс креатинина рассчитывается по формуле Кокрофта–Голта на основании уровня креатинина в сыворотке крови. Метакос не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек до начала терапии (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Клинические исследования применения золедроновой кислоты пациентам с уровнем креатинина в сыворотке крови ˃ 265 мкмоль/л или ˃ 3 мг/дл не проводились.

Пациентам с метастатическим поражением костей при нарушении функции почек легкой или умеренной степени до начала терапии (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуются такие дозы лекарственного средства:

НАчальный уровень клиренса креатинина (мл/мин)	рекомендованная Доза Метакоса (мг)*
˃ 60	4 мг
50–60	3,5 мг*

40–49	3,3 мг*
30–39	3 мг*

*Дозы рассчитаны с допущением заданной AUC = 0,66 мг•ч/л (клиренс креатинина 75 мл/мин). Для пациентов с нарушением функции почек предусматривается уменьшение дозы до уровня, при котором достигается такая же AUC, как и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл/мин.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы Метакоса, в случае нарушения функции почек лечение следует отменить. В ходе клинических исследований нарушение функции почек было определено таким образом:

– для пациентов с нормальным начальным уровнем креатинина в сыворотке крови (< 1,4 мг/дл или < 124 мкмоль/л) – повышение на 0,5 мг/дл или 44 мкмоль/л;

– для пациентов с измененным начальным уровнем креатинина в сыворотке крови (> 1,4 мг/дл или > 124 мкмоль/л) – повышение на 1 мг/дл или 88 мкмоль/л.

После возвращения уровня креатинина к начальному (в пределах 10 % начальной величины) терапию Метакосом следует возобновлять в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Приготовление доз Метакоса

Для внутривенного введения.

4 мг концентрата Метакоса следует развести в 100 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % глюкозы для внутривенной инфузии.

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести рекомендованы сниженные дозы лекарственного средства Метакос.

Приготовление сниженных доз Метакоса

Набрать соответствующий объем концентрата, учитывая, что:

– 4,4 мл соответствует 3,5 мг;

– 4,1 мл соответствует 3,3 мг;

– 3,8 мл соответствует 3 мг.

Необходимое количество жидкого концентрата следует развести в 100 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % глюкозы для внутривенной инфузии.

Перед введением Метакоса и после этого необходимо обеспечить достаточную гидратацию пациента.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность золедроновой кислоты для детей неизвестна. Нет рекомендаций по способу применения детям.

Дети.

Безопасность и эффективность применения золедроновой кислоты детям не установлены.

Передозировка.

Клинический опыт терапии острой передозировки золедроновой кислотой ограничен. Зафиксировано ошибочное применение золедроновой кислоты в дозе до 48 мг. Пациенты, которым применяли препарат в дозе, превышающей рекомендованную, должны находиться под постоянным медицинским наблюдением, поскольку возможно нарушение функции почек (в т. ч. почечная недостаточность), изменение электролитного состава сыворотки (в т. ч. концентрация кальция, фосфатов и магния). При возникновении гипокальциемии показано проведение инфузии кальция глюконата по клиническим показателям. Лечение симптоматическое.

Побочные реакции.

В течение 3 дней после применения золедроновой кислоты обычно сообщалось об острофазных реакциях, симптомы которых включали боль в костях, лихорадку, слабость, артралгию, миалгию, озноб и артрит с отеками суставов. Эти симптомы обычно исчезают в течение нескольких дней.

При применении золедроновой кислоты выявлены такие важные побочные реакции: нарушение почечной функции, некроз челюсти, острофазные реакции, гипокальциемия, нарушения зрения, фибрилляция предсердий, анафилаксия, интерстициальная болезнь легких.

Нежелательные реакции, связанные с применением золедроновой кислоты, подобны тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов, и могут развиваться приблизительно у одной трети всех пациентов.

Информация о нижеуказанных побочных реакциях была собрана во время клинических исследований, преимущественно после длительного лечения золедроновой кислотой.

Побочные реакции классифицированы по частоте их возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), иногда (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10 000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (нельзя оценить, исходя из имеющихся данных).

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

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; иногда – парестезии, головокружение, вкусовые расстройства, гипестезия, гиперестезия, тремор,

сонливость; очень редко – эпилептические припадки, оцепенение, гипестезия и тетания (вторичные к гипокальциемии).

Со стороны психики: иногда – беспокойство, расстройства сна; редко – спутанность сознания.

Со стороны органов зрения: часто – конъюнктивиты; иногда – помутнение зрения, склерит и воспаление глазницы; редко – увеит, очень редко – эписклерит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, анорексия; иногда – диарея, запор, абдоминальная боль, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: иногда – диспноэ, кашель, бронхоконстрикция; редко – интерстициальная болезнь легких.

Со стороны кожи и подкожных тканей: иногда – зуд, высыпания (включая эритематозные и макулярные высыпания), повышенная потливость.

Со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани: часто – боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль, скованность суставов; иногда – мышечные судороги, остеонекроз челюсти; очень редко – остеонекроз наружного слухового прохода (неблагоприятные реакции, типичные для бисфосфонатов), бедренной кости и костей таза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий, артериальная гипотензия, вызывающая синкопе и циркуляторный коллапс; редко – брадикардия, сердечная аритмия (вторичная к гипокальциемии).

Со стороны почек и мочеполовой системы: часто – почечные нарушения; иногда – острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия; редко – приобретенный синдром Фанкони.

Со стороны иммунной системы: иногда – реакции гиперчувствительности; редко – ангионевротический отек.

Общие нарушения и реакции в месте применения препарата: часто – лихорадка, гриппоподобное состояние (включая утомляемость, озноб, недомогание и приливы); иногда – реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, припухлость, затвердение), астения, периферический отек, боль в груди, увеличение массы тела, анафилактические реакции/шок, крапивница; редко – артриты и отеки суставов как симптомы острофазной реакции.

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

Нарушения функции почек

При применении золедроновой кислоты сообщалось об ухудшении функции почек. По данным безопасности, полученным в ходе регистрационных исследований золедроновой

кислоты относительно предупреждения нежелательных явлений, связанных с поражением костной ткани, у пациентов с распространенными злокачественными заболеваниями частота нарушений функции почек, которые считались связанными с золедроновой кислотой, была такой: множественная миелома – 3,2 %, рак простаты – 3,1 %, рак молочной железы – 4,3 %, рак легких и другие солидные опухоли – 3,2 %. Факторы повышения риска нарушения функции почек включают: дегидратацию, уже имеющееся нарушение функции почек, многоразовые курсы лечения золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами, а также одновременное применение других нефротоксических средств или сокращение рекомендованного времени инфузии. Зафиксированы случаи ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновение необходимости проведения гемодиализа при первом или одноразовом применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг.

Остеонекроз челюсти

Случаи остеонекроза (в основном челюсти) зафиксированы преимущественно у пациентов с онкологическими заболеваниями, применявших золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит. Большинство случаев были связаны со стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба. Остеонекроз челюсти имеет много установленных факторов риска, в частности рак, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, лучевая терапия, кортикостероиды) и сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекции, заболевания ротовой полости). Хотя причинно-следственная связь не доказана, этим пациентам рекомендуется избегать инвазивных стоматологических процедур.

Фибрилляция предсердий

В ходе трехлетнего рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования, в котором оценивали эффективность и безопасность золедроновой кислоты для пациенток с постменопаузным остеопорозом, общая частота развития фибрилляции предсердий составляла 2,5 % в группе пациенток, которые получали золедроновую кислоту в дозе 5 мг, и 1,9 % в группе плацебо. Причина возникновения повышенной частоты развития фибрилляции предсердий неизвестна.

Острофазные реакции

Эти нежелательные реакции включают лихорадку, миалгию, головную боль, боль в конечностях, тошноту, рвоту, диарею и артралгию, а также артрит с ассоциированым опуханием суставов, которые могут проявиться в течение первых 3 дней после инфузии препарата. Эту реакцию называют «гриппоподобным» синдромом или синдромом «после получения препарата».

Атипичные переломы бедренной кости

В течение периода пострегистрационного применения редко сообщалось о таких реакциях: острые атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (нежелательная реакция на бисфосфонаты).

Побочные реакции, обусловленные гипокальциемией

Гипокальциемия является важным идентифицированным риском при применении препарата по зарегистрированным показаниям. Данные клинических и постмаркетинговых исследований свидетельствуют о связи между терапией золедроновой кислотой, сообщениями о гипокальциемии и развитием вторичных сердечных аритмий. Кроме того, есть данные о связи между гипокальциемией и вторичными неврологическими реакциями, включая эпилептические припадки, оцепенение, гипестезию и тетанию.

Срок годности. 3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

После разведения в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы препарат стабилен в течение 24 часов при температуре хранения 2–8 ºС.

После асептического разведения необходимо использовать готовый для применения препарат немедленно.

Несовместимость.

Концентрат препарата Метакос подлежит разведению в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы. Концентрат Метакоса нельзя смешивать с растворами для инфузий, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде одноразовой инфузии с использованием отдельной системы для инфузий.

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

Упаковка.

По 5 мл во флаконе. По 1 флакону в пачке (производство из упаковки in bulk фирмы-производителя Synthon Hispania, S.L., Испания, на производственном участке Sothema, Марокко).

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.