

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
24.06.2019 № 1438
Регистрационное удостоверение
№ UA/13887/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТАКОС
(МЕТАКОС)

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

In vivo – ингибция 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 – ингибция 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 однократной 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 $t_{1/2\alpha} = 0,24$ ч и $t_{1/2\beta} = 1,87$ ч и длительная фаза с конечным периодом полувыведения $t_{1/2\gamma} = 146$ часов. Не отмечено кумуляции препарата в плазме при повторных введениях каждые 28 дней. Золедроновая кислота не поддается метаболизму и выводится почками в неизменном 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 $5,04 \pm 2,5$ 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 P450 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, анальгетики. 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 P450. Однако специальные клинические исследования относительно изучения лекарственного взаимодействия не проводились.

Рекомендуется придерживаться осторожности при одновременном применении бисфосфонатов и аминокликозидов, 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 корректирующая 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, многократные 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 $\geq 4,5$ 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 (большой риск при применении более активных составляющих), способ введения (большой 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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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 – гипوماгнемия, 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, многократные 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 ассоциированным 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 °С.

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 °С.

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. ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Дата последнего пересмотра. 24.06.2019.