

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 M05B A08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Золедроніва 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 золедроніва кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібіції остеокластичної кісткової резорбції, золедроніва 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 золедроніва 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. Золедроніва кислота, введена внутрішньовенно,

виводиться нирками у 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напіввиведення $t_{1/2\alpha} = 0,24$ год і $t_{1/2\beta} = 1,87$ год і тривала фаза з кінцевим періодом напіввиведення $t_{1/2\gamma} = 146$ год. Не відзначено кумуляції препарату у плазмі при повторних введеннях кожні 28 днів. Золедренова 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 золедренової кислоти з кісткової тканини у системний кровотік і її виведення нирками. Загальний кліренс препарату в організмі становить $5,04 \pm 2,5$ 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 золедренової кислоти на 30 % наприкінці інфузії, але не впливає на криву залежності концентрації від часу у плазмі крові (AUC).

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

Дані з фармакокінетики золедренової кислоти у пацієнтів з гіперкальціємією і печінковою недостатністю відсутні. За даними, отриманими *in vitro*, золедренова кислота не інгібує фермент P450 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 золедренової кислоти.

Нирковий кліренс золедренової 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 золедренової кислоти – 37 % та 72 % відповідно. Однак дані з фармакокінетики у хворих із гострою нирковою недостатністю (< 30 мл/хв) обмежені.

Виявлена низька спорідненість золедренової кислоти з клітинними компонентами крові. Зв'язування з білками плазми крові низьке (близько 56 %) і не залежить від концентрації золедренової кислоти.

Особливі популяції

Діти

Обмежені фармакокінетичні дані щодо дітей з тяжкою формою порушення остеогенезу дають можливість припустити, що фармакокінетика золедренової 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 виявилось, не впливають на системну експозицію золедренової 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.

Противоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини (золедренової 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 золедреновою кислотою часто призначали інші лікарські засоби – протипухлинні препарати, діуретики, антибіотики, анагетіки. Жодних клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими в ході досліджень *in vitro*, золедренова кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому P450. 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 золедреновою 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 золедренову 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 золедренової 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 $\geq 4,5$ 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, періодонтитні 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 ґрунтується на індивідуальній оцінці користі/ризиків.

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 даній 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 гіпокальціємії (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 золедроніва 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 нижчезказані побічні реакції була зібрана під час клінічних досліджень, переважно після тривалого лікування золедроновою кислотою.

Побічні реакції класифіковані за частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), іноді ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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 пацієток з постменопаузним остеопорозом, загальна частота розвитку фібриляції передсердь становила 2,5 % у групі пацієток, 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 °С.

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 °С.

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 Метакос[®] 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. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 24.06.2019.