

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕУМ
(ZOLEUM)

Склад:

діюча речовина: золедренова кислота;

100 мл розчину містять золедренової кислоти моногідрату в перерахуванні на золедренову кислоту 5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію цитрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Золедренова кислота належить до класу азотовмісних бісфосфонатів і діє насамперед на кістки. Вона є інгібітором опосередкованої остеокластом резорбції кісткової тканини.

Фармакодинамічні ефекти.

Селективна дія бісфосфонатів на кістки зумовлена їх високою спорідненістю з мінералізованою кістковою тканиною. Головною молекулярною мішенню золедренової кислоти в остеокласті є фермент фарнезилпірофосфатсинтаза. Довга тривалість дії золедренової кислоти зумовлена її високою спорідненістю зв'язування з активним центром фарнезилпірофосфатсинтази та сильною спорідненістю до зв'язування з кістковими мінералами.

Остеопороз.

Лікування золедреновою кислотою швидко зменшує інтенсивність метаболізму в кістковій тканині: від підвищених у постклімактеричний період рівнів з найнижчою точкою для маркерів ресорбції на 7 добу і до маркерів формації на 12 тиждень. Після цього рівень маркерів стану кісткової тканини встановлювався у межах діапазону, що спостерігався до менопаузи. Не спостерігалось прогресуючого зниження рівня маркерів метаболізму в кістковій тканині при введенні повторних щорічних доз.

Дослідження безпеки впливу на кісткову тканину: доза-реакція та тривалість дії одноразового внутрішньовенного введення золедренової кислоти (від 0,8 до 500 мг/кг) досліджувались у тварин. Отримані результати надають принципові докази ефективності та безпеки для кісткової тканини при введенні золедренової кислоти у клінічно прийнятних дозах. Не спостерігалось ознак будь-яких відхилень від норми у тканині кісток або кісткового мозку, ознак порушення мінералізації, накопичення остеїдів та перетинчатої ретикулофіброзної кісткової тканини.

Фармакокінетика.

Після початку інфузії золедренової кислоти плазмова концентрація активної речовини швидко збільшувалася, досягаючи піка наприкінці інфузії, потім швидко знижувалася до < 10 % піка через 4 години і до < 1 % піка – через 24 години з подальшим тривалим періодом дуже низьких концентрацій, які не

перевищують 0,1 % пікового рівня.

Внутрішньовенно введена золедренова кислота виділяється нирками в три етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодами напіввиведення $t_{1/2a}$ 0,24 і $t_{1/2b}$ 1,87 години, потім тривала фаза елімінації з кінцевим періодом напіввиведення $t_{1/2g}$ 146 годин. Накопичення активної речовини у плазмі крові після багаторазових доз, які вводять кожні 28 днів, не спостерігалось. На ранніх фазах диспозицій (альфа і бета, з $t_{1/2}$ значення і вище) можливе швидке розподілення в кістках та виведення нирками. Золедренова кислота не метаболізується і виділяється у незміненому вигляді нирками. Протягом перших 24 годин 39 ± 16 % введеної дози екскретується із сечею, тоді як інша кількість препарату в основному зв'язується з кістковою тканиною. Потім повільно відбувається зворотне вивільнення золедренової кислоти з кісткової тканини в системну циркуляцію і її виділення нирками. Загальний кліренс препарату становить $5,04 \pm 2,5$ л/год. Він не залежить від дози, статі, віку, расової належності і маси тіла пацієнта. Збільшення тривалості інфузії з 5 до 15 хвилин призводить до зниження концентрації золедренової кислоти наприкінці інфузії, але не впливає на площу під кривою залежності концентрації від часу.

Оскільки золедренова кислота не метаболізується в організмі людини і виявлена речовина має лише незначну активність або не має зовсім як безпосередньо діючий та/або необоротний інгібітор ферментів цитохрому P450, золедренова кислота навряд чи буде зменшувати метаболічний кліренс речовини, яка метаболізується через систему ферментів цитохрому P450. Золедренова кислота не має високого ступеня зв'язування з білками плазми (зв'язування становить приблизно 43–55 %), і це зв'язування не залежить від концентрації.

Окремі популяції.

Порушення функції нирок.

Нирковий кліренс золедренової кислоти корелював із кліренсом креатиніну, нирковий кліренс становив 75 ± 33 % кліренсу креатиніну, який продемонстрував середнє значення 84 ± 29 мл/хв (діапазон від 22 до 143 мл/хв) у 64 досліджуваних пацієнтів. Незначне збільшення AUC(0-24), приблизно на 30–40 % при нирковій недостатності від легкого до помірного ступеня тяжкості, порівняно з таким у пацієнтів з нормальною нирковою функцією і відсутність накопичення лікарського засобу при багаторазових введеннях доз незалежно від ниркової функції свідчать про те, що регулювання дози золедренової кислоти при нирковій недостатності легкого ($Cl_{cr}=50-80$ мл/хв) і помірного ($Cl_{cr}=30-50$ мл/хв) ступеня тяжкості не потрібне. Оскільки доступні лише обмежені дані щодо тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 35 мл/хв), жодні рекомендації дозування для цієї популяції не є можливими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування остеопорозу у жінок у постменопаузному періоді та у чоловіків при підвищеному ризику переломів, включаючи осіб з щодавнім низькотравматичним переломом стегна.

Лікування остеопорозу, пов'язаного з довгостроковою системною глюкокортикоїдною терапією у жінок у постменопаузному періоді та у чоловіків при підвищеному ризику переломів.

Лікування кісткової хвороби Педжета у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини чи до будь-якого компонента препарату або підвищена чутливість до бісфосфонатів. Гіпокальціємія. Тяжке порушення функції нирок з кліренсом креатиніну < 35 мл/хв. Період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень взаємодії лікарських засобів із золедреновою кислотою не проводили. Золедренова кислота систематично не метаболізується і не впливає на ензими цитохрому P450 людини *in vitro*. Золедренова кислота зв'язується з білками плазми незначною мірою (зв'язування становить приблизно 43–55 %), тому взаємодії, які відбуваються внаслідок заміщення препаратів з високим ступенем зв'язування, малоймовірні.

Золедренова кислота виводиться з організму шляхом ниркової екскреції. Слід дотримуватися обережності при застосуванні Золеума у поєднанні з препаратами, які можуть значною мірою впливати на функцію нирок (наприклад з аміноглікозидами або діуретиками, які можуть спричиняти дегідратацію).

У пацієнтів з порушеннями функції нирок може підвищуватися системна експозиція одночасно введених лікарських препаратів, що виводяться переважно нирками.

Особливості застосування.

Застосування Золеума пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 35 мл/хв) протипоказане з огляду на ризик відмови нирок у цієї категорії пацієнтів.

Після введення золедренової кислоти спостерігалось порушення функції нирок, особливо у пацієнтів з уже існуючою нирковою дисфункцією або іншими факторами ризику, що включають літній вік, одночасний прийом нефротоксичних лікарських препаратів, одночасну терапію діуретиками або дегідратацію, що виникла після введення золедренової кислоти. Порушення функції нирок спостерігалось у пацієнтів після однократного застосування золедренової кислоти. Ниркова недостатність, що вимагала застосування діалізу або призвела до летального наслідку, зрідка спостерігалась у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок або з якимись з описаних вище факторів ризику.

Щоб звести до мінімуму ризик небажаних реакцій з боку нирок, слід враховувати такі застереження:

- перед кожним введенням Золеума необхідно визначити кліренс креатиніну з урахуванням маси тіла, використовуючи формулу Кокрофта-Голта;
- транзиторне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові може бути більшим у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок;
- у пацієнтів з групи ризику слід здійснювати моніторинг рівня креатиніну в сироватці крові;
- золеум слід застосовувати з обережністю при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, що можуть впливати на функцію нирок;
- пацієнти, особливо пацієнти літнього віку і ті, хто приймає діуретики, потребують достатньої гідратації перед введенням Золеума;
- одноразова доза Золеума не повинна перевищувати 5 мг, а тривалість інфузії повинна бути не менше 15 хвилин.

Наявну гіпокальціємію необхідно лікувати адекватним прийомом кальцію і вітаміну D до початку терапії Золеумом. Інші порушення мінерального обміну, наприклад, зменшення паращитовидної залози, порушення абсорбції кальцію у кишечнику, також потребують ефективного лікування. Лікар має ретельно контролювати цих пацієнтів.

Посилене ремоделювання кісткової тканини характерне для хвороби Педжета з ураженням кісток. Через швидкий початок впливу золедренової кислоти на ремоделювання кісткової тканини може виникати транзиторна гіпокальціємія, подеколи з клінічними проявами, що зазвичай досягає максимуму протягом перших 10 днів після інфузії Золеума.

При застосуванні Золеума рекомендується одночасне достатнє споживання кальцію та вітаміну D. Крім того, для пацієнтів з хворобою Педжета обов'язково слід забезпечити достатній додатковий прийом кальцію, що відповідав би щонайменше 500 мг елементарного кальцію двічі на добу протягом 10 днів після введення Золеума. Пацієнтам необхідно розповісти про симптоми гіпокальціємії і забезпечити адекватний моніторинг у продовж періоду ризику. У пацієнтів з хворобою Педжета рекомендується визначати рівень кальцію у сироватці крові до інфузії Золеума.

Зрідка надходили повідомлення про виражений та подеколи інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м'язах у пацієнтів, які приймали бісфосфонати, в тому числі золедренову кислоту.

Остеонекроз щелепи

У постмаркетингових дослідженнях повідомляли про остеонекроз щелепи у пацієнтів, які одержують золедронову кислоту у зв'язку з остеопорозом. Початок лікування або новий курс лікування слід відкласти для пацієнтів з незагоєними відкритими ураженнями м'яких тканин у порожнині рота. До початку лікування Золеумом для пацієнтів із супутніми факторами ризику рекомендується попередньо провести стоматологічний огляд з відповідним профілактичним стоматологічним лікуванням та індивідуальною оцінкою користі та ризику.

При оцінці ризику розвитку остеонекрозу щелепи у пацієнта слід брати до уваги таке:

- активність лікарського засобу, який пригнічує резорбцію кісткової тканини (для високоактивних сполук ризик є вищим), спосіб застосування (для парентерального введення ризик є вищим) та кумулятивну дозу терапії резорбції кісткової тканини;
- рак, супутні захворювання (такі як: анемія, коагулопатії, інфекція), паління;
- супутні терапії: кортикостероїди, хіміотерапія, інгібітори ангіогенезу, променева терапія голови та шиї;
- недотримання гігієни порожнини рота, пародонтоз, зубні протези, що погано підходять, хворобу зубів в анамнезі, інвазивні стоматологічні процедури, наприклад видалення зубів.

Усім пацієнтам рекомендується підтримувати належну гігієну порожнини рота та зубів, проходити періодичні перевірки зубів та негайно повідомляти про будь-які пероральні симптоми, такі як рухливість зубів, біль або набряк, незагоєння виразок або виділення під час лікування за допомогою золедронової кислоти. Під час лікування інвазивні стоматологічні процедури слід проводити з обережністю, уникаючи безпосередньої близькості до місця застосування золедронової кислоти.

План лікування для пацієнтів, у яких виникає остеонекроз щелепи, повинні розробляти в тісній співпраці лікар і лікар-стоматолог або хірург-стоматолог, який 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. Можливі фактори ризику остеонекрозу зовнішнього слухового проходу включають використання стероїдів та хіміотерапію та/або місцеві фактори ризику, такі як інфекції або травми. Можливість 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.

Атипові переломи стегнової кістки

Повідомляли про атипові підвертлюжні та діафізарні переломи стегнової кістки на тлі терапії бісфосфонатами, переважно у пацієнтів, які отримували тривале лікування з приводу остеопорозу. Ці поперечні або косі переломи з короткою лінією перелому можуть виникати будь-де по усій довжині стегнової кістки, від ділянки нижче малого вертлюга до ділянки вище надвиросткового підвищення. Ці переломи виникають після мінімальної травми або взагалі без неї, а в деяких пацієнтів біль у ділянці стегна чи паху, що часто супроводжується рентгенологічними ознаками стресового перелому, з'являється за тижні або місяці до виявлення повного перелому стегнової кістки. Нерідко переломи є двосторонніми; тому у пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами і в яких підтверджено діафізарний перелом стегнової кістки, необхідно також обстежити інше стегно. Відзначалося сповільнене зрощення таких переломів. Питання щодо припинення терапії бісфосфонатами у пацієнтів з підозрою на атиповий перелом стегнової кістки слід розглядати після ретельного обстеження пацієнта, враховуючи індивідуальну оцінку співвідношення користі та ризику.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнти повинні повідомляти про будь-який біль у ділянці стегна, тазостегнового суглоба або паху, і всіх пацієнтів, у яких спостерігаються такі симптоми, слід обстежити щодо неповного перелому стегнової кістки.

Загальне

Частоту симптомів, що виникають протягом перших трьох днів після введення препарату, можна зменшити шляхом прийому парацетамолу або ібупрофену одразу після введення препарату Золеум.

Для онкологічних призначень наявні інші препарати, що містять золедронову кислоту як діючу речовину. Пацієнтам, які проходять лікування за допомогою препарату Золеум, не слід одночасно приймати такі препарати або будь-які інші бісфосфонати, оскільки сукупний вплив цих речовин невідомий.

Допоміжні речовини

1 мл розчину містить 0,08 мг (8 мг/100 мл) натрію. Вміст натрію слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти зі зниженим споживанням натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Золеум протипоказаний у період вагітності. Дані щодо застосування золедронової кислоти для лікування вагітних жінок відсутні. Дослідження на тваринах продемонстрували токсичний вплив препарату на репродуктивну функцію, включаючи вади розвитку. Потенційний ризик для людини невідомий.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується золедроновая кислота у грудне молоко людини. Золеум протипоказан у період годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Золеум не рекомендується для застосування жінкам репродуктивного віку.

Фертильність.

Виявлено надмірно посилений фармакологічний ефект, який розглядається як пов'язаний із гальмуванням мобілізації скелетного кальцію. Результати досліджень не дають можливості зробити остаточні висновки щодо впливу золедронової кислоти на фертильність у людини.

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

Небажані реакції, такі як запаморочення, можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Введення Золеума проводять за умови адекватної гідратації пацієнта. Це особливо важливо для пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) та пацієнтів, які отримують діуретики.

У зв'язку з застосуванням препарату Золеум рекомендується адекватний прийом кальцію і вітаміну D.

Остеопороз

Лікування постменопаузного остеопорозу, остеопорозу у чоловіків, лікування остеопорозу, пов'язаного з довгостроковою системною глюкокортикоїдною терапією: рекомендована доза – 1 внутрішньовенна інфузія 5 мг Золеума на рік.

Оптимальна тривалість лікування остеопорозу бісфосфонатами не була встановлена. Необхідність продовження лікування слід періодично переглядати, оцінюючи користь і ризик при застосуванні препарату Золеум індивідуально для кожного пацієнта, особливо після 5 або більше років застосування препарату.

Пацієнтам з щодавнім низькотравматичним переломом стегна рекомендується введення препарату Золеум через два або більше тижнів після операції з приводу перелому стегна. Пацієнтам з щодавнім низькотравматичним переломом стегна перед першим введенням препарату Золеум рекомендується застосування вітаміну D в ударній дозі від 50000 до 125000 МО перорально або внутрішньом'язово.

Хвороба Педжета

Препарат призначають лише лікарі з досвідом лікування хвороби Педжета з ураженням кісток. Рекомендована доза – одна внутрішньовенна інфузія 5 мг Золеума. Крім того, пацієнти з хворобою Педжета потребують застосування кальцію додатково, принаймні 500 мг елементарного кальцію двічі на добу протягом щонайменше 10 діб після введення Золеума.

Повторне лікування препаратом хвороби Педжета: після початку лікування хвороби Педжета золедреновою кислотою спостерігається тривалий період ремісії у пацієнтів, які відповідають на лікування. Повторне лікування включає додаткову внутрішньовенну інфузію 5 мг Золеума пацієнтам, які мали рецидив, з інтервалом 1 рік або довше після початку лікування. Дані стосовно повторного лікування хвороби Педжета обмежені.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю. Призначення Золеума пацієнтам з нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну < 35 мл/хв не рекомендується.

Регулювання дози для пацієнтів з кліренсом креатиніну ≥ 35 мл/хв не потрібне.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Регулювання дози не потрібне.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років). Регулювання дози не потрібне, оскільки біодоступність, розподіл і виведення препарату у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів були подібними.

Інструкції щодо застосування препарату. Золеум вводити повільно через окрему інфузійну систему з відведенням повітря і з урахуванням постійної швидкості введення. Час введення препарату повинен становити не менше 15 хвилин. Будь-який невикористаний залишок або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Застосовувати можна тільки прозорий розчин, без видимих часток і без зміни кольору.

Якщо розчин охолоджений, необхідно дати йому досягти кімнатної температури перед застосуванням. Під час приготування розчину для внутрішньовенної інфузії необхідно дотримуватися правил асептики.

Препарат застосовувати тільки одноразово.

З мікробіологічної точки зору препарат необхідно використати негайно. В іншому разі за час і умови зберігання відповідальність користувач, розчин рекомендується зберігати не більше 24 годин при температурі 2-8 °C.

Діти.

Препарат Золеум не рекомендовано призначати дітям та підліткам (віком до 18 років), оскільки недостатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату цієї вікової групі.

Передозування.

Клінічний досвід гострого передозування обмежений. Стан пацієнтів, які отримали дози, що перевищують рекомендовану, потребує ретельного моніторингу. У разі передозування, що призводить до клінічно значущої гіпокальціємії, компенсація стану може бути досягнута додатковим застосуванням кальцію перорально та/або внутрішньовенною інфузією кальцію глюконату.

Побічні реакції.

Нижченаведені побічні реакції систематизовано відповідно до класів систем органів за MedDRA та частотою: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, <1/10), непоширені ($\geq 1/1000$, <1/100), рідко поширені ($\geq 1/10000$, <1/1000), дуже рідко поширені (<1/10000), частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). У межах кожної групи частоти небажані реакції представлено у порядку зменшення проявів.

Інфекції та інвазії:

непоширені – грип, назофарингіт.

З боку крові та лімфатичної системи:

непоширені – анемія.

З боку імунної системи:

частота невідома** – реакції гіперчутливості, включаючи рідкісні випадки бронхоспазму, кропив'янки та ангіоневротичного набряку та дуже рідкісні випадки анафілактичних реакцій/шоку.

З боку метаболізму та харчування:

поширені – гіпокальціємія*;

непоширені – зниження апетиту,

рідко поширені – гіпофосфатемія.

Психічні порушення:

непоширені – безсоння.

З боку центральної нервової системи:

поширені – головний біль, запаморочення;

непоширені – летаргія, парестезія, сонливість, тремор, непритомність (синкопе), порушення смаку.

З боку органів зору:

поширені – гіперемія очей;

непоширені – кон'юнктивіт, біль в очах;

рідко поширені – увеїт, епісклерит, запалення райдужної оболонки;

частота невідома** – склерит та запалення ока.

З боку органів слуху та лабіринту:

непоширені – вертиго.

З боку серцевої системи:

поширені – фібриляція передсердь;

непоширені – підсилене серцебиття.

З боку судинної системи:

непоширені – артеріальна гіпертензія, припливи;

частота невідома** – гіпотензія (у деяких пацієнтів на тлі факторів ризику).

З боку респіраторного тракту, органів грудної клітки та середостіння:

непоширені – кашель, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту:

поширені – нудота, блювання, діарея;

непоширені – диспепсія, біль в епігастрії, біль у животі, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, запор, сухість у роті, езофагіт, зубний біль, гастрит[#].

З боку шкіри та підшкірної тканини:

непоширені – висипання, гіпергідроз, свербіж, еритема.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:

поширені – міалгія, артралгія, біль у кістках, біль у спині, біль у кінцівках;

непоширені – біль у шийі, м'язово-скелетна скутість, набряклість суглобів, спазми м'язів, біль у плечі, м'язово-скелетний біль у грудях, м'язово-скелетний біль, скутість суглобів, артрит, м'язова слабкість;

рідко поширені – атипівий підвертлюжний та діафізарний перелом стегнової кістки[†] (небажана реакція класу бісфосфонатів);
дуже рідко – остеонекроз зовнішнього слухового проходу (несприятливі реакції, типові для бісфосфонатів);
частота невідома** – остеонекроз щелепи.

З боку сечостатевої системи:

непоширені – підвищення креатиніну крові, полакіурія, протеїнурія;

частота невідома** – порушення функції нирок. Рідкісні випадки ниркової недостатності, що вимагають гемодіалізу, та рідкісні летальні випадки спостерігалися у пацієнтів з існуючою нирковою дисфункцією або іншими факторами ризику, такими як літній вік, одночасне застосування нефротоксичних препаратів, одночасна діуретична терапія або дегідратація у постінфузійному періоді.

Лабораторні показники:

поширені – підвищення рівня С-реактивного протеїну;

непоширені – зниження рівня кальцію крові.

Загальні порушення та порушення, пов'язані зі способом введення:

дуже поширені – гарячка;

поширені – грипоподібні симптоми, озноб, стомлюваність, астения, біль, нездужання, реакція у місці введення;

непоширені – периферичний набряк, спрага, гострофазова реакція, біль у грудях несерцевого походження;

частота невідома** – вторинна дегідратація організму, пов'язана з такими симптомами

як гарячка, блювання та діарея, що розвиваються після введення препарату.

Спостерігалися у пацієнтів, які одночасно приймали глюкокортикостероїди.

* Поширені тільки при хворобі Педжета.

** На основі постмаркетингових звітів. Частота не може бути оцінена на основі наявних даних.

[†] Виявлені в постмаркетинговий період.

Ефекти класу препаратів.

Порушення функції нирок.

При введенні золедронової кислоти спостерігалися побічні реакції, що проявлялися у вигляді погіршення функції нирок (зокрема підвищення рівня креатиніну сироватки крові) і рідко – як гостра ниркова недостатність. Порушення функції нирок спостерігалось на тлі застосування золедронової кислоти, особливо у пацієнтів із захворюваннями нирок в анамнезі або додатковими факторами ризику (такими як літній вік, одночасна хіміотерапія, одночасний прийом нефротоксичних препаратів, одночасна діуретична терапія, тяжка дегідратація); більшість таких пацієнтів отримували препарат у дозі 4 мг кожні 3–4 тижні, але в деяких випадках порушення функції нирок спостерігалось після одноразового застосування препарату.

Гіпокальціємія.

За даними клінічних досліджень остеопорозу, приблизно у 0,2 % пацієнтів після застосування золедронової кислоти відзначалося помітне зниження рівнів кальцію у сироватці крові (менше 1,87 ммоль/л). Випадків симптоматичної гіпокальціємії не спостерігалось.

У ході досліджень хвороби Педжета випадки симптоматичної гіпокальціємії спостерігалися приблизно у 1 % пацієнтів; у всіх пацієнтів вони минали.

Випадки тимчасового асимптоматичного зниження рівнів кальцію нижче діапазону норми (менше 2,10 ммоль/л) спостерігалися у 2,3 % пацієнтів, які отримували лікування золедронової кислоти у ході великого клінічного дослідження, порівняно з 21 % пацієнтів, які отримували лікування золедроновою кислотою у ході досліджень хвороби Педжета. Частота випадків гіпокальціємії була значно нижчою після подальшого введення препарату.

У ході проведення дослідження остеопорозу в період постменопаузи з метою профілактики клінічних переломів після участі у дослідженні переломів стегна та дослідженнях хвороби Педжета всі пацієнти отримували відповідні добавки вітаміну D і кальцію. У дослідженні щодо профілактики клінічних

переломів після недавнього перелому стегна рівні вітаміну D зазвичай не вимірювалися, але більшість пацієнтів отримала ударну дозу вітаміну D до застосування золедронової кислоти.

Місцеві реакції. Повідомлялося про місцеві реакції у місці інфузії (0,7 %): почервоніння, припухлість та/або біль після введення золедронової кислоти.

Остеонекроз щелепи. Випадки розвитку некрозу щелепи спостерігалися переважно у хворих на рак, які приймали препарати, що інгібують резорбцію кісток, включаючи золедронову кислоту.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Розчин Золеум для інфузій не можна змішувати з розчинами, які містять кальцій. Золеум не слід змішувати або вводити внутрішньовенно з іншими лікарськими засобами.

Упаковка. По 100 мл препарату в контейнерах. По 1 контейнеру в плівці в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Хашра № 520, Бхагванпур, Руркі, Харідвар, Індія.

Заявник. Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.