

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства охраны
здоровья Украины
20.01.14 № 55
Регистрационное свидетельство
UA/13408/01/01

ИНСТРУКЦИЯ

для медицинского применения лекарственного средства

ЗОЛАЦИД

(ZOLACID)

Состав:

действующее вещество: золендроновая кислота;

5 мл концентрата (1 флакон) содержат 4 мг кислоты золендроновой безводной, что соответствует 4,264 мг кислоты золендроновой моногидрата;

1 мл концентрата содержит 0,8 мг кислоты золендроновой безводной;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), натрия (Е 331), вода для инъекций.

Лекарственная форма. Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакологическая группа. Код АТХ. Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Код АТХ M05B A08.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Золендроновая кислота относится к новому классу бисфосфонатов, специфическим образом действующих на костную ткань. Она является одним из самых мощных среди известных сегодня ингибиторов остеокластической костной резорбции.

Селективное действие бисфосфонатов на кости базируется на их высокой степени родства с минерализованной костной тканью, однако молекулярный механизм ингибирования остеокластической активности сегодня не определен. Исследования на животных продемонстрировали, что золендроновая кислота ингибирует костную резорбцию без негативного влияния на формирование, минерализацию и механические свойства костей.

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

In vivo - ингибирование остеобластной костной резорбции, действующей на структуру микрокристаллического матрикса кости, что уменьшает рост опухоли, антиангиогенное действие (воздействие на сосуды, приводящее к уменьшению кровоснабжения опухоли), противоболевая действие.

In vitro - ингибирование остеобластной пролиферации, цитостатическое действие, проапоптостатическое действие на опухолевые клетки, синергический цитостатический эффект с другими противоопухолевыми лекарствами, антиадгезивное и антиинвазивное действие.

Фармакокинетика.

Данные по фармакокинетике при метастазах в кости получены после однократной 5-и повторных 15-минутных инфузий 2, 4, 8 и 16 мг золедроновой кислоты 64 пациентам. Фармакокинетические характеристики 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 <1% от пикового значения после 24 часов с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, не превышающих 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 полураспада $t_{1/2\alpha} = 0,24$ часа и $t_{1/2\beta} = 1,87$ часа и длительная фаза с конечным периодом полувыведения $t_{1/2\gamma} = 146$ ч. Не отмечено кумуляции препарата в плазме при повторных введениях каждые 28 дней. Золедроновая кислота не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде. В течение первых 24 часов в моче обнаруживается $39 \pm 16\%$ введенной дозы. Остальное количество препарата связывается с костной тканью. Затем 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 предполагать, что состояние функции печени не влияет на фармакокинетику золедроновой кислоты.

Почечный клиренс золедроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина, почечный клиренс составляет $75 \pm 33\%$ 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 почечная недостаточность) относительный клиренс золедроновой кислоты - 37% и 72% соответственно. Однако данные по фармакокинетике у больных с острой почечной недостаточностью (<30 мл / мин) ограничены.

Обнаружена низкая связь 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 касательно детей с тяжелой формой нарушения остеогенеза дают возможность предположить, что фармакокинетика золедроновой кислоты у детей в возрасте 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 кислоты), других бисфосфонатов или любых вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Во время клинических исследований одновременно с золедроновой кислотой часто назначали другие лекарственные средства – противоопухолевые препараты, 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 лекарственного взаимодействия не проводились.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и аминокликозидов, поскольку они могут вызывать аддитивное влияние, в следствие чего уровень кальция в сыворотке крови может оставаться сниженным дольше, чем нужно. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бисфосфонатов и петлевых диуретиков, поскольку они могут проявлять аддитивное влияние, в следствие чего может возникнуть гипокальциемия. Следует соблюдать осторожность при назначении Золацида и других потенциально нефротоксических препаратов. Следует также иметь в виду возможность развития гипомагниемии в процессе лечения.

У пациентов с множественной миеломой при внутривенном введении бисфосфонатов в комбинации с талидомидом клинически значимых взаимодействий не отмечено.

Сообщалось о остеонекрозе челюсти у пациентов, получавших одновременное лечение золедроновой кислотой и антиангиогенными (уменьшают кровоснабжение опухоли) лекарственными средствами.

Особенности применения.

Общие.

Перед введением Золацида следует убедиться в достаточной гидратации всех пациентов, включая пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек.

Следует избегать гипергидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

Стандартные метаболические показатели, связанные с гиперкальциемией, такие как уровни кальция, фосфатов и магния, нужно тщательно проверить после начала терапии Золацидом. Если возникает гипокальциемия, гипофосфатемия или гипомагниемия, может быть необходима кратковременная корректирующая терапия.

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

Пациенты, получающие терапию Золацидом, не должны одновременно принимать другие препараты, содержащие золедроновую кислоту.

Пациенты, получающие терапию Золацидом, также не должны одновременно применять любые другие бисфосфонаты.

Нарушение функции почек

Принимая решение о применении Золацида больными с гиперкальциемией, обусловленной злокачественной опухолью, на фоне нарушения функции почек, следует оценить состояние больного и сделать вывод о том, преобладает потенциальная польза от лечения над возможным риском.

Принимая решение о лечении пациентов с метастазами в кости, с целью предотвращения симптомов, связанных с заболеваниями позвоночника, следует учитывать, что эффект от применения препарата начинается проявляться через 2-3 месяца.

Были сообщения о почечных дисфункциях, связанных с применением бисфосфонатов. Факторы, которые увеличивают вероятность нарушения функции почек, включают дегидратацию, нарушение функции почек, многократные циклы применения золедроновой кислоты или других бисфосфонатов, а также применение нефротоксических средств или проведение инфузии в более короткий срок, чем было рекомендовано. Хотя при введении золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение не менее 15 мин риск уменьшается, ухудшение функции почек возможно.

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

Перед приемом каждой дозы Золацида 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 при лечении ингибиторами ароматазы (AIs) для предотвращения потери массы костной ткани и переломов костей при незначительных или умеренных нарушениях функции почек рекомендуются более низкие дозы Золацида (см. таблицу в разделе «Способ применения и дозы»). Пациентам, у которых наблюдается ухудшение функции почек во время лечения, прием препарата можно восстанавливать только тогда, когда уровень креатинина вернется к исходному значению с отклонением в пределах 10%.

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

Нарушение функции печени

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

Остеонекроз челюсти

Остеонекроз челюсти наблюдался преимущественно у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших лечение, включавшее бисфосфонаты, в том числе и золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов получали также химиотерапию и кортикостероиды. Большинство зафиксированных случаев были связаны с стоматологическими процедурами, такими как удаление зуба. Многие из пациентов имели признаки местной инфекции, включая остеомиелит. Пациентам, которые имеют сопутствующие факторы риска (такие как рак, химиотерапия, терапия кортикостероидами, недостаточная гигиена полости рта), до начала лечения бисфосфонатами необходимо проводить осмотр полости рта с соответствующей стоматологической профилактикой.

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, чтобы определить, снижает ли риск развития остеонекроза челюсти прекращения лечения бисфосфонатами или нет. Врач должен индивидуально оценивать пользу / риск для каждого пациента.

Костно-мышечная боль

Во время постмаркетинговых исследований сообщалось о сильной, иногда инвалидизирующей боли в костях, суставах и / или мышцах у пациентов, получавших бисфосфонаты. Однако такие сообщения были единичными. Эта категория препаратов включает и Золацид (золедроновую кислоту). Время до начала появления симптомов варьировалось от одного дня до нескольких месяцев с начала лечения. У большинства пациентов после прекращения лечения уменьшалась выраженность симптомов. Рецидив симптомов отмечали, 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, прежде всего, у пациентов, получавших длительное лечение остеопороза. Эти поперечные или короткие косые переломы возможны в любом месте вдоль бедра от места чуть ниже малого вертела до места чуть выше надмыщелков. Эти переломы возникают после минимальной травмы или без нее, и некоторые пациенты испытывают боль в бедре или паху, часто с рентгенологическими признаками стресс-перелома, за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедра. Переломы часто двусторонние, поэтому вторую бедренную кость необходимо обследовать у пациентов, получающих бисфосфонатную терапию и перенесших перелом бедренной кости. Также сообщалось о длительном сращении таких переломов. На основании индивидуальной оценки риска и пользы следует рассмотреть вопрос о прекращении бисфосфонатной терапии у пациентов с подозрением на атипичные переломы бедра. Во время лечения бисфосфонатами пациентам необходимо сообщать врачу о любой боли в тазу, бедре или паху, а каждого пациента с такими симптомами следует обследовать на наличие неполного перелома бедренной кости.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат противопоказан в период беременности и кормления грудью.

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

Исследования касательно влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. Однако, исходя из побочных реакций на препарат, следует воздержаться во время приема препарата от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

Способ применения и дозы.

Золацид должен вводиться только врачами, имеющими опыт введения бисфосфонатов.

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

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

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

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза Золацида составляет 4 мг в виде инфузии каждые 3-4 недели.

Пациентам также необходим ежедневный прием препаратов кальция перорально в дозе 500 мг и 400 МЕ витамина D в сутки.

Лечение гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью

Взрослые и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза Золациду составляет 4 мг в виде однократной инфузии. Перед введением и при введении Золациду необходимо обеспечить достаточное гидратацию пациента.

Нарушение 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 у пациентов 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 требуется.

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 на основе уровня креатинина в сыворотке крови по формуле Кокрофта-Голта. Золацид 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 $\geq 3,0$ мг / дл не проводились.

Пациентам с метастатическим поражением костей при нарушении функции почек легкой или умеренной степени тяжести до начала терапии (клиренс креатинина 30-60 мл / мин), рекомендуются следующие дозы:

Начальный уровень клиренса креатинина (мл / мин)	Рекомендуемая доза Золацида (мг)*
> 60	4,0 мг
50-60	3,5 мг *

40-49	3,3 мг *
30-39	3,0 мг *

* Дозы рассчитаны исходя из значения AUC = 0,66 мг • ч / л (клиренс креатинина 75 мл / мин). Для пациентов с нарушением функции почек предусматривается уменьшение дозы до такого уровня, при котором AUC будет, как и у пациентов с клиренсом креатинина 75 мл / мин.

После начала терапии уровень креатинина в сыворотке крови следует измерять перед введением каждой дозы Золацида, при нарушении функции почек лечение следует отменить. В клинических исследованиях нарушение функции почек было определено следующим образом:

- для пациентов с нормальным исходным 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 исходным уровнем креатинина в сыворотке крови (> 1,4 мг / дл или > 124 мкмоль / л), повышение на 1,0 мг / дл или 88 мкмоль / л.

Во время клинических исследований терапию золедроновой кислотой восстанавливали после возвращения уровня креатинина до начального уровня с отклонением в пределах 10%. Терапию Золацидом следует восстанавливать в той же дозе, что и до прерывания лечения.

Способ приготовления раствора для инфузий

Количество концентрата для раствора для инфузий в мл, которая соответствует дозам Золацида в мг:

- 4,4 мл соответствует 3,5 мг;
- 4,1 мл соответствует 3,3 мг;
- 3,8 мл соответствует 3,0 мг.

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

Дети.

Безопасность и эффективность золедроновой кислоты у детей не установлена.

Передозировка

Клинический опыт терапии острой передозировки золедроновой кислотой ограничен. Пациентам, которым применяли дозу препарата, превышающую рекомендованную, следует находиться под постоянным медицинским наблюдением, так как возможно нарушение функции почек (в т.ч. почечная недостаточность), изменение электролитного состава сыворотки (в т.ч. концентраций кальция, фосфатов и магния). При возникновении гипокальциемии проводят инфузию кальция глюконата в соответствии с клиническими показаниями. Лечение симптоматическое.

Побочные реакции.

В течение трех дней после применения золедроновой кислоты обычно сообщалось об острофазных реакциях, симптомы которых включали боль в костях, лихорадку, слабость, артралгии, миалгии, озноб. Эти симптомы обычно исчезают в течение нескольких дней. Наиболее важными выявленными побочными реакциями золедроновой кислоты при применении были: нарушение функции почек, некроз челюсти, острофазные реакции, гипокальциемия, нарушения зрения, фибрилляция предсердий, анафилаксия. Информация о частоте нежелательных реакций при применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг основывается, главным образом, на данных, полученных при проведении длительной терапии. Нежелательные реакции, связанные с применением золедроновой

кислоты, подобные тем, о которых сообщалось при применении других бисфосфонатов, и могут развиваться примерно у трети всех пациентов.

Информация о нижеуказанные побочные реакции была собрана в ходе клинических исследований преимущественно после длительного лечения золедроновой кислотой.

Побочные реакции классифицированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), иногда ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), включая отдельные сообщения.

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

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; иногда - парестезии, головокружение, нарушения вкуса, гипестезия, гиперестезия, тремор, сонливость.

Со стороны психики: иногда – часто – расстройства сна; иногда – озабоченность; редко - спутанность сознания.

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

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

Со стороны дыхательной системы: иногда - одышка, кашель, бронхokonстрикция.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - гипергидроз; иногда - зуд, сыпь (включая эритематозные и макулярные сыпи), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: часто - боль в костях, миалгия, артралгия, генерализованная боль, скованность суставов; иногда - мышечные судороги, остеонекроз челюсти*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда - артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий; артериальная гипотензия, вызывающая обмороки и циркуляторный коллапс; редко – брадикардия.

Со стороны почек и мочеполовой системы: часто - почечные нарушения; иногда - острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.

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

Общие нарушения и реакции в месте применения препарата: часто - лихорадка, гриппоподобный состояние (включая усталость, озноб, недомогание и приливы) иногда - реакции в месте инъекции (включая боль, раздражение, припухлость, затвердение), астения, периферические отеки, боль в груди, увеличение массы тела, анафилактические реакции / шок, крапивница.

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

* По результатам клинических исследований с экспертизой случаев некроза челюсти.

Нарушение функции почек

При применении золедроновой кислоты сообщалось об ухудшении функции почек. На основании анализа данных по безопасности, полученных в ходе регистрационных исследований золедроновой кислоты по предупреждению нежелательных явлений, связанных с поражением костной ткани,

частота нарушений функции почек, которые считались связанными с золедроновой кислотой, была такой: у пациентов с множественной миеломой - 3,2%, раком простаты - 3,1%, раком молочной железы - 4,3%, раком легких и другими солидными опухолями - 3,2%. Факторы, повышающие риск нарушения функции почек, включают дегидратацию, предыдущее нарушение функции почек, многократные курсы лечения золедроновой кислотой или другими бисфосфонатами, а также одновременное применение других нефротоксических средств или сокращение рекомендованного времени инфузии. Сообщалось о случаях ухудшения функции почек, прогрессирования почечной недостаточности и возникновения необходимости проведения гемодиализа при первом применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг.

Остеонекроз челюсти

Случаи остеонекроза (в основном челюсти) случались преимущественно у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших золедроновую кислоту. Многие из этих пациентов имели проявления местной инфекции, включая остеомиелит. Большинство случаев были связаны со стоматологическими процедурами, например, удалением 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-следственной связи не подтверждено, этим пациентам рекомендуется избегать инвазивных стоматологических процедур.

Фибрилляция предсердий

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

Острофазовые реакции

Эти нежелательные реакции включают лихорадку, миалгии, головная боль, боль в конечностях, тошнота, рвота, диарея и артралгию, которые могут начинаться в первые 3 дня после инфузии Золацида.

Атипичные переломы бедренной кости

В течение периода пострегистрационного маркетингового применения изредка сообщалось об острых подвертельных и диафизальных переломах бедренной кости (нежелательная реакция на бисфосфонаты).

Срок годности. 2 года

Условия хранения.

Хранить в сухом месте 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 2-8 °С.

После асептического разведения необходимо использовать готовый к применению продукт немедленно.

Несовместимость.

Концентрат препарата Золацид подлежит разведению в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы. Концентрат Золацида не следует смешивать с растворами для инфузий, содержащие кальций или другие двухвалентные катионы, такими как лактатный раствор Рингера, и необходимо вводить в виде однократной инфузии с использованием отдельной системы для инфузий.

Исследование 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 вышеупомянутыми упаковочными материалами.

Упаковка.

По 5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий в бесцветном пластиковом флаконе с серой резиновой пробкой и алюминиевой крышечкой, которая отламывается. По 1, по 4 или по 10 флаконов в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель / Заявитель

Общество с ограниченной ответственностью «Фармидея», Латвия / Общество с ограниченной ответственностью «Рик-Фарм», Украина.

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности / местонахождение заявителя.

ООО «Фармидея»

ул. Рупницу, 4, г. Олайне,

LV-2114, Латвия

тел. (+371) 67069889, факс (+371) 67069848, e-mail: pharmidea@pharmidea.lv /

ООО «Рик-Фарм»

офис 4, ул. Бассейная, 21 А,

м. Киев, Украина,

01004

тел. (044) 287-70-21, факс (044) 287-70-29