

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

20.01.14 № 55  
Реєстраційне посвідчення  
№ ЦА/13408/01/01

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу  
**ЗОЛАЦИД**  
(ZOLACID)

**Склад:**

*діюча речовина:* золедренова кислота;

5 мл концентрату (1 флакон) містять 4 мг кислоти золедренової безводної, що відповідає 4,264 мг кислоти золедренової моногідрату;

1 мл концентрату містить 0,8 мг кислоти золедренової безводної;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), натрію цитрат (Е 331), вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для приготування розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група. Код АТХ.** Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ M05B A08.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Золедренова 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 інгібіції остеокластичної активності на сьогодні не з'ясований. Дослідження на тваринах встановили, що золедренова кислота інгібує кісткову резорбцію без негативного впливу на формування, мінералізацію та механічні властивості кісток.

Крім інгібіції остеокластичної кісткової резорбції, золедренова 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 золедренова 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 ліками, антиадгезивна та антиінвазивна дія.

*Фармакокінетика.*

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

Після початку інфузії золедренової кислоти плазмові концентрації препарату швидко збільшуються, досягаючи піка наприкінці інфузії, далі відбувається швидке зменшення

концентрації на 10 % від пікового значення після 4 годин і < 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. Золедренова кислота, введена внутрішньовенно, виводиться нирками в 3 етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодом напівжиття  $t_{1/2\alpha} = 0,24$  години і  $t_{1/2\beta} = 1,87$  години 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 в незміненому вигляді. Протягом перших 24 годин у сечі виявляється  $39 \pm 16$  % введеної дози. Решта кількості препарату в основному зв'язується з кістковою тканиною. Потім поволі відбувається зворотне вивільнення золедренової кислоти з кісткової тканини в 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 в 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  $75 \pm 33$  % кліренсу креатиніну, що досягав у середньому  $84 \pm 29$  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 (середня ниркова недостатність) 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 стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях.
- Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.

##### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини (золедренової кислоти), інших бісфосфонатів або будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Під час клінічних досліджень одночасно із золедроновою кислотою часто призначали інші лікарські засоби – протипухлинні препарати, антибіотики, анальгетики. Будь-яких клінічно значущих взаємодій не відзначалося.

За даними, отриманими в ході досліджень *in vitro*, золедронтова кислота істотно не зв'язується з білками плазми крові і не інгібує ферменти системи цитохрому P450. Проте спеціальні клінічні дослідження лікарської взаємодії не проводилися.

Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бісфосфонатів і аміноглікозидів, оскільки вони можуть спричинювати адитивний вплив, внаслідок 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 Золациду й інших потенційно нефротоксичних препаратів. Слід також мати на увазі можливість розвитку гіпомагніємії протягом лікування.

У пацієнтів із множинною мієломою при внутрішньовенному введенні бісфосфонатів у комбінації з талідомідом клінічно значущих взаємодій не відмічено.

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

### ***Особливості застосування.***

#### **Загальні**

Перед введенням Золациду слід переконатися в достатній гідратації всіх пацієнтів, включаючи пацієнтів з легким і помірним порушенням функції нирок.

Слід 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 терапії Золацидом. Якщо виникає гіпокальціємія, гіпофосфатемія або гіпомагніємія, може бути необхідна короткочасна коригуюча терапія.

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

Пацієнти, які одержують терапію Золацидом, не повинні одночасно приймати інші препарати, що містять золедронову кислоту.

Пацієнти, які одержують терапію Золацидом, також не повинні одночасно застосовувати будь-які інші бісфосфонати.

#### **Порушення функції нирок**

Приймаючи рішення про застосування Золациду хворим з 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 з 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, порушення функції нирок, багаторазові цикли застосування золедронової кислоти або інших бісфосфонатів, а також застосування нефротоксичних засобів або проведення інфузії у коротший термін, ніж було рекомендовано. Хоча при введенні золедронової кислоти в дозі 4 мг протягом не менше 15 хв ризик зменшується, погіршення функції нирок можливе.

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 Золациду у пацієнтів необхідно оцінювати рівні 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 Золациду (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 з відхиленням в межах 10 %.

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

Остеонекроз щелепи спостерігався переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які одержували лікування, що включало бісфосфонати, у тому числі й золедронову кислоту. Багато з цих пацієнтів отримували також хіміотерапію і кортикостероїди. Більшість зафіксованих випадків були пов'язані із стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба. Багато хто з пацієнтів мав ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомієліт. Пацієнтам, які мають супутні фактори ризику (такі як рак, отримання хіміотерапії, терапії кортикостероїдами, недостатня гігієна порожнини рота), до початку лікування бісфосфонатами необхідно проводити огляд порожнини рота з відповідною стоматологічною профілактикою.

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, щоб визначити, знижує ризик розвитку остеонекрозу щелепи припинення лікування бісфосфонатами чи ні. Лікар повинен індивідуально оцінювати користь/ризик для кожного пацієнта.

#### Кістково-м'язовий біль

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про сильний, іноді інвалідизуючий біль у кістках, суглобах та/або м'язах у пацієнтів, які застосовували бісфосфонати. Проте такі повідомлення були поодинокими. Ця категорія препаратів включає і Золацид (золедронову кислоту). Час до початку появи симптомів варіював від одного дня до кількох місяців від початку лікування. У більшості пацієнтів після припинення лікування зменшувалася вираженість симптомів. Рецидив симптомів відзначали, 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, які отримували тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можливі у будь-якому місці вздовж

стегна від місця трохи нижче малого вертлюга до місця трохи вище надвиростків. Ці переломи виникають після мінімальної травми чи без неї, і деякі пацієнти відчують біль у стегні або паху, часто із рентгенологічними ознаками стрес-перелому, за кілька тижнів або місяців до виникнення повного перелому стегна. Переломи часто двосторонні, тому другу стегнову кістку необхідно обстежити у пацієнтів, які отримують бісфосфонатну терапію і які перенесли перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про тривале зрощення таких переломів. На підставі індивідуальної оцінки ризику і користі слід розглянути питання про припинення бісфосфонатної терапії пацієнтів з підозрою на атипові переломи стегна. Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам необхідно повідомляти лікаря про будь-який біль у тазі, стегні або паху, а кожного пацієнта з такими симптомами слід обстежити на наявність неповного перелому стегнової кістки.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

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

Дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводилися. Але, з огляду на побічні реакції препарату, слід утриматися під час прийому препарату від керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Золацид повинен вводитися тільки лікарями, які мають досвід внутрішньовенного введення бісфосфонатів.

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

Концентрат Золацид 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 з ураженням кісток*

*Дорослі і пацієнти літнього віку*

Рекомендована доза Золациду становить 4 мг у вигляді інфузії кожні 3-4 тижні.

Пацієнтам також необхідний щоденний прийом препаратів кальцію перорально у дозі 500 мг і 400 МО вітаміну D на добу.

*Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною*

*Дорослі і пацієнти літнього віку*

Рекомендована доза Золациду становить 4 мг у вигляді одноразової інфузії. Перед введенням і під час введення Золациду 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 на основі рівня креатиніну в

сироватці крові за формулою Кокрофта-Голта. Золацид не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок до початку терапії (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Клінічні дослідження застосування золедронової кислоти пацієнтам із рівнем креатиніну в сироватці крові  $\geq 265$  мкмоль/л або  $\geq 3,0$  мг/дл не проводилися.

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

ПОЧАТКОВИЙ РІВЕНЬ КЛІРЕНСУ КРЕАТИНІНУ (МЛ/ХВ)	РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА ЗОЛАЦИДУ(МГ)*
>60	4,0 МГ
50-60	3,5 МГ*
40-49	3,3 МГ*
30-39	3,0 МГ*

\*Дози розраховані виходячи із значення  $AUC=0,66$  мг·год/л (кліренс креатиніну 75 мл/хв). Для пацієнтів з порушенням функції нирок передбачається зменшення дози до такого рівня, при якому АС буде, як і в пацієнтів із кліренсом креатиніну 75 мл/хв.

Після початку терапії рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед введенням кожної дози Золациду, у разі порушення функції нирок лікування слід відмінити. У клінічних дослідженнях 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 1,0 мг/дл або 88 мкмоль/л.

Під час клінічних досліджень терапію золедроновою кислотою відновлювали після повернення рівня креатиніну до початкового рівня з відхиленням в межах 10 %. Терапію Золацидом слід відновлювати в тій же дозі, що і до переривання лікування.

#### Спосіб приготування розчину для інфузій

Кількість концентрату для розчину для інфузій в мл, яка відповідає дозам Золациду в мг:

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

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

#### Діти.

Безпека та ефективність застосування золедронової кислоти дітям не встановлена.

#### ***Передозування.***

Клінічний досвід терапії гострого передозування золедроновою кислотою обмежений. Пацієнтам, яким застосували дозу препарату, що перевищує рекомендовану, слід знаходитися під постійним медичним наглядом, оскільки можливе порушення функції нирок (в т. ч. ниркова недостатність), зміна електролітного складу сироватки (в т. ч. концентрацій кальцію, фосфатів і магнію). При виникненні гіпокальціємії проводять інфузію кальцію глюконату за клінічними показаннями. Лікування симптоматичне.

#### ***Побічні реакції.***

Протягом трьох днів після застосування золедронової кислоти зазвичай повідомлялося про гострофазні реакції, симптоми яких включали біль у кістках, гарячку, слабкість, артралгії, міалгії і озноб. Ці симптоми зазвичай зникають протягом декількох днів. Найбільш важливими виявленими побічними реакціями золедронової кислоти при застосуванні були:

порушення ниркової функції, некроз щелепи, гострофазні реакції, гіпокальціємія, порушення зору, фібриляція передсердь, анафілаксія. Інформація про частоту небажаних реакцій при застосуванні золедронової кислоти в дозі 4 мг ґрунтується, головним чином, на даних, отриманих при проведенні тривалої терапії. 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 в ході 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 ( $< 1/10000$ ), включаючи окремі повідомлення.

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.

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

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

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

З боку дихальної системи: іноді – диспное, кашель, бронхоконстрикція.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – гіпергідроз; іноді – свербіж, висипання (включаючи еритематозні та макулярні висипання), 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\*.

З боку серцево-судинної системи: іноді – артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь; артеріальна гіпотензія, що спричинює синкопе та циркуляторний колапс; рідко – брадикардія.

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

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.

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

\*За результатами клінічних випробувань з експертизою випадків некрозу щелепи.

#### Порушення функції нирок

При застосуванні золедронової кислоти повідомлялося про погіршення функції нирок. На підставі аналізу даних з безпеки, отриманих у ході реєстраційних досліджень золедронової кислоти щодо попередження небажаних явищ, пов'язаних з ураженням кісткової тканини, частота порушень функції нирок, які вважалися пов'язаними з золедроновою кислотою, була такою: у пацієнтів з множинною мієломою – 3,2%, раком простати – 3,1%, раком молочної залози – 4,3%, раком легень та іншими солідними пухлинами – 3,2%. Фактори, що підвищують ризик порушення функції нирок, включають дегідратацію, попереднє порушення функції нирок, багаторазові курси лікування золедроновою кислотою або іншими бісфосфонатами, а також одночасне застосування інших нефротоксичних засобів або скорочення рекомендованого часу інфузії. Повідомлялося про випадки погіршення функції нирок, прогресування ниркової недостатності і виникнення необхідності проведення

гемодіалізу при першому застосуванні золедронової кислоти у дозі 4 мг.

#### Остеонекроз щелепи

Випадки остеонекрозу (в основному щелепи) траплялися переважно у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували золедронову кислоту. Багато хто з цих пацієнтів мав прояви місцевої інфекції, включаючи остеомієліт. Більшість випадків були пов'язані зі стоматологічними процедурами, як наприклад 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-наслідкового зв'язку не доведено, цим пацієнтам рекомендовано уникати інвазивних стоматологічних процедур.

#### Фібриляція передсердь

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

#### Гострофазові реакції

Ці небажані реакції включають гарячку, міалгію, головний біль, біль у кінцівках, нудоту, блювання, діарею та артралгію, які можуть починатися в перші 3 дні після інфузії Золациду.

#### Атипові переломи стегнової кістки

Протягом періоду постреєстраційного маркетингового застосування зрідка повідомлялося про гострі підвертлюгові та діафізальні переломи стегнової кістки (небажана реакція на бісфосфонати).

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати у сухому місці 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 2-8 °С.

Після асептичного розведення необхідно використовувати готовий до застосування продукт негайно.

#### **Несумісність.**

Концентрат препарату Золацид підлягає розведенню у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Концентрат Золацид не слід 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 концентрату для приготування розчину для інфузій у безбарвному пластиковому флаконі із сірою гумовою пробкою та алюмінієвою кришечкою, яка відламується. По 1, по 4 або по 10 флаконів у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник/заявник.**

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармідея», Латвія / Товариство з обмеженою відповідальністю «Рік-Фарм», Україна.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності/  
місцезнаходження заявника.**

ТОВ «Фармідея»

вул. Рупніцу, 4, м. Олайне,

LV-2114, Латвія

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

ТОВ «Рік-Фарм»

офіс 4, вул. Басейна, 21 А,

м. Київ, Україна,

01004

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

**Дата останнього перегляду.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу