ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛЕУМ

(ZOLEUM)

Склад:

діюча речовина: золедронова кислота;

100 мл розчину містять золедронової кислоти моногідрату в перерахуванні на золедронову 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. Золедронова 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 золедронової кислоти в остеокласті є фермент фарнезилпірофосфатсинтаза. Довга тривалість дії золедронової кислоти зумовлена її високою спорідненістю зв’язування з активним центром фарнезилпірофосфатсинтази та сильною спорідненістю до зв’язування з кістковими мінералами.

Лікування золедроновою кислотою швидко зменшує інтенсивність метаболізму в кістковій тканині: від підвищених у постклімактеричний період рівнів з найнижчою точкою для маркерів ресорбції на сьому добу і до маркерів формації на 12-й тиждень. Після цього рівень маркерів стану кісткової тканини встановлювався у межах діапазону, що спостерігався до менопаузи. Не

спостерігалося прогресуючого зниження рівня маркерів метаболізму в кістковій тканині при введенні повторних щорічних доз.

Клінічна ефективність лікування постменопаузного остеопорозу

Ефективність та безпека золедронової кислоти в дозі 5 мг 1 раз на рік впродовж 3 років поспіль були доведені для жінок у періоді постменопаузи (7736 жінок віком 65–89 років) з такими показниками: Т-показник мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у ділянці шийки стегна ≤ –1,5 та принаймні один перелом хребця помірної тяжкості або два легких; Т-показник МЩКТ шийки стегна ≤ –2,5 з ознаками перелому хребця або без. 85 % пацієнток раніше ніколи не приймали бісфосфонати. Жінки, які проходили оцінювання щодо частоти переломів хребців, не отримували одночасної терапії з приводу остеопорозу, застосування якої дозволялося у жінок, включених в оцінювання переломів стегна та усіх клінічно виражених переломів. Одночасна терапія з приводу остеопорозу включала: кальцитонін, ралоксифен, тамоксифен, гормональну замісну терапію, тиболон; інші бісфосфонати були виключені. Усі жінки додатково отримували від 1000 до 1500 мг елементарного кальцію та від 400 до 1200 МО вітаміну D на добу.

Вплив на морфометричні переломи хребців

Лікування золедроновою кислотою статистично значуще зменшувало частоту одного або декількох нових переломів хребців протягом трьох років у часовій точці вже через один рік (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Резюме даних з ефективності стосовно переломів хребців через 12, 24 та 36 місяців

Результат	Золедронова кислота (%)	Плацебо (%)	Абсолютне зменшення частоти переломів % (довірчий інтервал – ДІ)	Відносне зменшення частоти переломів % (ДІ)
Принаймні один новий перелом хребця (0–1 рік)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)*
Принаймні один новий перелом хребця (0–2 роки)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)*
Принаймні один новий перелом хребця (0–3 роки)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)*

* $p < 0,0001$

У пацієнтів віком від 75 років, які отримували лікування золедроновою кислотою, зменшився ризик переломів хребців на 60 % порівняно з пацієнтами групи плацебо ($p < 0,0001$).

Вплив на переломи стегна

Доведено стійкий ефект золедронової кислоти впродовж 3 років, що зумовив зменшення ризику переломів стегна на 41 % (95 % ДІ, 17 % до 58 %). Частота переломів стегна становила 1,44 % у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно з 2,49 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. Зменшення ризику становило 51 % у пацієнтів, які раніше ніколи не

приймали бісфосфонати, та 42 % у пацієнтів, яким дозволявся одночасний прийом терапії з приводу остеопорозу.

Вплив на клінічно виражені переломи

Усі клінічно виражені переломи діагностувалися на основі рентгенографії та/або клінічних даних. Результати представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

Частота ключових показників клінічно виражених переломів протягом 3 років

Результат	Золедронова кислота (N = 3875), частота явища (%)	Плацебо (N = 3861), частота явища (%)	Абсолютне зменшення частоти переломів % (ДІ)	Відносне зменшення ризику частоти переломів % (ДІ)
Будь-який клінічно виражений перелом (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Клінічно виражений перелом хребця (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Перелом іншої локалізації (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

*p < 0,001.

**p < 0,0001.

(1) За винятком великого пальця кисті, великого пальця стопи та переломів кісток лицьового черепа.

(2) Включаючи клінічно виражені переломи грудної клітки та поперекових хребців.

Вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ)

На тлі лікування золедроновою кислотою спостерігалося статистично значуще підвищення МЩКТ поперекових хребців, кісток стегна та дистального відділу променевої кістки відносно лікування плацебо в усіх часових точках (6, 12, 24 та 36 місяців). Лікування золедроновою кислотою зумовило зростання на 6,7 % МЩКТ поперекових хребців, на 6,0 % – усіх кісток стегна, на 5,1 % – шийки стегнової кістки та на 3,2 % – дистального відділу променевої кістки порівняно з плацебо протягом 3 років.

Гістологія кісткової тканини

Біоптати кісток забирались із гребеня клубової кістки через 1 рік після третьої щорічної дози у 152 пацієнток у постменопаузі з остеопорозом, з приводу якого проводилося лікування золедроновою кислотою (N = 82) або плацебо (N 70). Гістоморфометричний аналіз показав зменшення ремоделювання кістки на 63 %. У пацієнток, які отримували лікування золедроновою кислотою, не було виявлено остеомаляції, фіброзу кісткового мозку або формування незрілої кісткової тканини. Тетрациклінова мітка визначалась у 81 з 82 біоптатів, отриманих від пацієнток групи золедронової кислоти. Мікрокомп’ютерний томографічний

(мкКТ) аналіз показав збільшення об’єму спонгіозної речовини кістки та збереження архітектури спонгіозної кістки у пацієнток групи золедронової кислоти порівняно з пацієнтками групи плацебо.

Маркери ремоделювання кісткової тканини

Специфічна для кісткової тканини лужна фосфатаза (BSAP), сироватковий N-кінцевий пропептид колагену I типу (P1NP) та сироваткові бета-C-телопептиди (b-CTx) визначалися в підгрупах від 517 до 1246 пацієнтів з періодичними інтервалами впродовж усього дослідження. На тлі лікування золедроновою кислотою у щорічній дозі 5 мг спостерігалося статистично значуще зниження рівня специфічної для кісткової тканини лужної фосфатази на 30 % відносно вихідного показника через 12 місяців, що зберігалося на рівні на 28 % нижче вихідного показника через 36 місяців. Рівень N-кінцевого пропептиду був статистично значуще (на 61 %) нижче вихідного показника через 12 місяців і зберігався на рівні на 52 % нижче вихідного показника через 36 місяців. Рівень бета-C-телопептиду був статистично значуще (на 61 %) нижче вихідного показника через 12 місяців і зберігався на рівні на 55 % нижче вихідного показника через 36 місяців. Упродовж усього періоду лікування значення маркерів ремоделювання кістки знаходилися у межах передменопаузного діапазону в кінці кожного року. Повторне введення препарату не призводило до додаткового зменшення рівнів маркерів ремоделювання кістки.

Вплив на зріст

У трирічному дослідженні при остеопорозі зріст у положенні пацієнта стоячи визначався щорічно за допомогою стадіометра. В групі золедронової кислоти виявлено меншу (приблизно на 2,5 мм) втрату зросту порівняно з групою плацебо (95 % ДІ: 1,6 мм, 3,5 мм) [$p < 0,0001$].

Дні непрацездатності

Лікування золедроновою кислотою статистично значуще зменшувало середню кількість днів обмеженої активності та кількість днів перебування у ліжку через біль у спині на 17,9 дня та

11,3 дня відповідно порівняно з плацебо, а також статистично значуще зменшувало середню кількість днів обмеженої активності та днів перебування у ліжку через переломи на 2,9 дня та

0,5 дня відповідно порівняно з плацебо (для усіх показників $p < 0,01$).

Клінічна ефективність при лікуванні остеопорозу у пацієнтів з підвищеним ризиком переломів після нещодавно перенесеного перелому стегна (RFT)

Частота клінічно виражених переломів, у тому числі переломів хребців, переломів іншої локалізації та переломів кісток стегна, оцінювалася у 2127 чоловіків та жінок віком 50–95 років (середній вік 74,5 року) з нещодавно (протягом 90 днів) перенесеними низькотравматичними переломами стегна, спостереження за якими велося в середньому протягом 2 років прийому досліджуваного препарату. Приблизно 42 % пацієнтів мали Т-показник МЩКТ шийки стегна нижче –2,5, а приблизно 45 % пацієнтів мали Т-показник МЩКТ вище –2,5. Золедронову кислоту вводили 1 раз на рік, поки принаймні у 211 пацієнтів популяції дослідження не було підтверджено клінічно виражені переломи. Рівень вітаміну D зазвичай не визначався, але більшість пацієнтів отримували навантажувальну дозу вітаміну D (від 50000 до 125000 МО пероральним або внутрішньом’язовим шляхом) за 2 тижні до інфузії. Всі учасники додатково отримували від 1000 до 1500 мг елементарного кальцію та від 800 до 1200 МО вітаміну D на добу. 95 % пацієнтів отримували свою інфузію через два або більше тижнів після зрощення перелому стегна, а інфузія проводилася в середньому приблизно через 6 тижнів після

зрощення перелому. Первинним показником ефективності була частота клінічно виражених переломів впродовж усього періоду дослідження.

Вплив на усі клінічно виражені переломи

Частоту ключових показників клінічно виражених переломів представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

Частота ключових показників клінічно виражених переломів

Результат	Золедронова кислота (N = 1065) Частота явища (%)	Плацебо (N = 1062) Частота явища (%)	Абсолютне зменшення частоти явищ переломів % (ДІ)	Зменшення відносного ризику частоти переломів % (ДІ)
Будь-який клінічно виражений перелом (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Клінічно виражений перелом хребця (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Перелом іншої локалізації (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*p < 0,05.

**p < 0,01.

(1) За винятком великого пальця кисті, великого пальця стопи та переломів кісток лицьового черепа.

(2) Включаючи клінічно виражені переломи грудної клітки та поперекових хребців.

Дослідження не передбачало визначення статистично значущих відмінностей у кількості переломів кісток стегна, але спостерігалася тенденція до зменшення частоти нових переломів стегна.

Усі летальні випадки становили 10 % (101 пацієнт) у групі лікування золедроновою кислотою порівняно з 13 % (141 пацієнт) у групі плацебо. Це відповідає зменшенню на 28 % ризику летального наслідку з будь-яких причин (p = 0,01).

Частота сповільненого зрощення переломів стегна була порівнянною в групах золедронової кислоти (34 [3,2 %]) та плацебо (29 [2,7 %]).

Вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ)

У дослідженні HORIZON-RFT на тлі лікування золедроновою кислотою спостерігалося статистично значуще зростання МЩКТ усіх кісток тазостегнового суглоба та шийки стегнової кістки відносно лікування плацебо в усіх часових точках. Лікування золедроновою кислотою зумовило зростання МЩКТ на 5,4 % для усіх кісток стегна та на 4,3 % для шийки стегнової кістки впродовж 24 місяців порівняно з плацебо.

Клінічна ефективність у чоловіків

У дослідженні HORIZON-RFT 508 чоловіків рандомізували для участі в дослідженні, а 185 пацієнтів пройшли оцінювання МЩКТ через 24 місяці. Через 24 місяці спостерігалося близьке за значенням статистично значуще зростання на 3,6 % МЩКТ усіх кісток стегна у пацієнтів, які отримували лікування золедроновою кислотою, порівняно з ефектом, що спостерігався у жінок у постменопаузі в дослідженні HORIZON-PFT. Такого дослідження було недостатньо, щоб показати зменшення кількості клінічно виражених переломів у чоловіків; частота клінічно виражених переломів становила 7,5 % у чоловіків, які отримували лікування золедроновою кислотою, порівняно з 8,7 % у тих, хто отримував плацебо.

В іншому дослідженні з участю чоловіків (дослідження CZOL446M2308) щорічна інфузія золедронової кислоти забезпечувала не меншу ефективність, ніж щотижневий прийом алендронату відносно зміни МЩКТ поперекових хребців через 24 місяці лікування порівняно з початковими показниками.

Клінічна ефективність при остеопорозі, асоційованому з тривалою системною терапією глюкокортикоїдами

Ефективність та безпека золедронової кислоти при лікуванні та профілактиці остеопорозу, асоційованого з тривалою системною терапією глюкокортикоїдами, оцінювалися в рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому стратифікованому, активно контрольованому дослідженні з участю 833 чоловіків і жінок віком від 18 до 85 років (середній вік чоловіків становив 56,4 року; жінок – 53,5 року), які отримували лікування преднізоном у дозі > 7,5 мг/добу (або еквівалентне). Пацієнтів стратифікували залежно від тривалості застосування глюкокортикоїдів до рандомізації (≤ 3 місяці проти > 3 місяців). Тривалість дослідження становила 1 рік. Пацієнтів рандомізували або для отримання одноразової інфузії золедронової кислоти в дозі 5 мг, або для перорального прийому ризедронату в дозі 5 мг один раз на добу протягом 1 року. Усі учасники додатково отримували 1000 мг елементарного кальцію та від

400 до 1000 МО вітаміну D на добу. Ефективність вважалася доведеною, якщо була показана відсутність переваги ризедронату відносно зміни у відсотках МЩКТ поперекових хребців через 12 місяців порівняно з вихідними показниками в субпопуляціях лікування та профілактики відповідно. Більшість пацієнтів продовжували прийом глюкокортикоїдів упродовж одного року дослідження.

Вплив на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ)

Зростання МЩКТ поперекових хребців та шийки стегнової кістки було статистично значуще вищим у групі лікування золедроновою кислотою порівняно з ризедронатом (для усіх показників $p < 0,03$).

У субпопуляції пацієнтів, які приймали глюкокортикоїди більше ніж 3 місяці до рандомізації, золедронова кислота підвищувала МЩКТ поперекових хребців на 4,06 % порівняно з 2,71 % для ризедронату (середня відмінність 1,36 %; $p < 0,001$). У субпопуляції пацієнтів, які приймали глюкокортикоїди протягом 3 місяців або менше до рандомізації, золедронова кислота підвищувала МЩКТ поперекових хребців на 2,60 % порівняно з 0,64 % для ризедронату (середня відмінність 1,96 %; $p < 0,001$). Це дослідження не було достатнім, щоб показати зменшення кількості клінічно виражених переломів порівняно з лікуванням ризедронатом. Кількість випадків переломів становила 8 у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно із

7 у пацієнтів, які отримували ризедронат (p = 0,8055).

Клінічна ефективність при лікуванні хвороби Педжета з ураженням кісток

Ефективність золедронової кислоти вивчали у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком понад 30 років з первинною легкою або помірною хворобою Педжета з ураженням кісток (медіана рівня сироваткової лужної фосфатази у 2,6–3,0 разу вище верхньої межі визначеного для певного віку нормального діапазону значень на момент введення в дослідження), підтвердженою рентгенологічно.

Ефективність однієї інфузії 5 мг золедронової кислоти порівняно зі щоденним прийомом 30 мг ризедронату протягом 2 місяців була доведена у двох 6-місячних порівняльних дослідженнях. Через 6 місяців у групі золедронової кислоти відповідь і нормалізація рівня сироваткової лужної фосфатази (СЛФ) спостерігалася у 96 % (169/176) та 89 % (156/176) пацієнтів порівняно з 74 % (127/171) та 58 % (99/171) пацієнтами, які приймали ризедронат (для усіх показників p < 0,001).

Згідно з об'єднаними результатами близьке за значенням зменшення вираженості болю спостерігалося протягом 6 місяців при лікуванні золедроновою кислотою та ризедронатом.

Пацієнти, віднесені до респондерів наприкінці 6 місяців основного дослідження, вважалися придатними для введення у продовжений період спостереження. Зі 153 пацієнтів, яких лікували золедроновою кислотою, та 115 пацієнтів, які приймали ризедронат, введених у продовжене обсерваційне дослідження, після спостереження середньою тривалістю 3,8 року з моменту лікування частка пацієнтів, які вийшли з дослідження через потребу у повторному лікуванні (клінічна оцінка), була вищою у групі лікування ризедронатом (48 пацієнтів, або 41,7 %) порівняно із золедроновою кислотою (11 пацієнтів, або 7,2 %). Середній час до закінчення участі у дослідженнях через потребу у повторному лікуванні з приводу хвороби Педжета від моменту початкового лікування був довшим для пацієнтів, які приймали золедронову кислоту (7,7 року), ніж для пацієнтів, які приймали ризедронат (5,1 року).

6 пацієнтів, які досягли терапевтичної відповіді через 6 місяців після лікування золедроновою кислотою та в яких пізніше розвинулися рецидиви захворювання під час продовженого періоду спостереження, отримали повторне лікування золедроновою кислотою в середньому через

6,5 року після першого лікування. 5 із 6 пацієнтів мали рівень лужної фосфатази в сироватці крові у межах нормального діапазону через 6 місяців.

Гістологія кісткової тканини оцінювалася у 7 пацієнтів з хворобою Педжета через 6 місяців після лікування золедроновою кислотою в дозі 5 мг. Результати біопсії кісток показали нормальну якість кісткової тканини без ознак порушення ремоделювання кістки та без ознак дефектів мінералізації. Ці результати узгоджуються з біохімічним маркером нормалізації ремоделювання кісткової тканини.

Європейське агентство лікарських засобів відкликало вимогу щодо надання результатів досліджень золедронової кислоти в усіх підгрупах педіатричної популяції при хворобі Педжета з ураженням кісток, а також при остеопорозі у жінок у постменопаузі з підвищеним ризиком переломів, остеопорозі у чоловіків з підвищеним ризиком переломів та для профілактики клінічно виражених переломів після перелому стегна у чоловіків та жінок.

Фармакокінетика.

У результаті проведення одноразових і багаторазових 5- і 15-хвилинних інфузій у дозах

2, 4, 8 і 16 мг золедронової кислоти 64 пацієнтам були отримані нижченаведені дані фармакокінетики, що не залежали від дози.

Після початку інфузії золедронової 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 золедронова кислота виділяється нирками в три етапи: швидке двофазне виведення препарату із системної циркуляції з періодами напіввиведення t1/2a 0,24 і t1/2b 1,87 години, потім тривала фаза елімінації з кінцевим періодом напіввиведення t1/2g

146 годин. Накопичення активної речовини у плазмі крові після багаторазових доз, які вводять кожні 28 днів, не спостерігалося. На ранніх фазах диспозицій (альфа і бета, з t½ значення і вище) можливе швидке розподілення в кістках та виведення нирками. Золедронова 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. Таке поглинання кістковою тканиною є характерним для усіх бісфосфонатів і, як вважається, відбувається внаслідок схожості за будовою з пірофосфатом. Як і у разі застосування інших бісфосфонатів, час утримання золедронової кислоти в кістковій тканині є дуже тривалим. Потім повільно відбувається зворотне вивільнення золедронової кислоти з кісткової тканини в системну циркуляцію і її виділення нирками. Загальний кліренс препарату становить 5,04±2,5 л/год. Він не залежить від дози, статі, віку, расової належності і маси тіла пацієнта. Доведено, що внутрішньосуб’єктні та міжсуб’єктні варіації плазмового кліренсу золедронової кислоти становлять 36 % та 34 % відповідно. Збільшення тривалості інфузії з 5 до 15 хвилин призводить до зниження концентрації золедронової кислоти наприкінці інфузії, але не впливає на площу під кривою залежності концентрації від часу.

Досліджень взаємодії золедронової кислоти з іншими лікарськими препаратами не проводилося. Оскільки золедронова 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 Р 450, золедронова кислота навряд чи буде зменшувати метаболічний кліренс речовини, яка метаболізується через систему ферментів цитохрому Р 450. Золедронова кислота не має високого ступеня зв’язування з білками плазми крові (зв’язування становить приблизно 43−55 %), і це зв’язування не залежить від концентрації. Таким чином, імовірність взаємодії в результаті заміщення препаратів, що значною мірою зв’язуються з білками, є незначною.

Окремі популяції.

Порушення функції нирок.

Нирковий кліренс золедронової 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 золедронової кислоти при нирковій недостатності легкого (Clcr =

50−80 мл/хв) і помірного (Clcr 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 лікарського засобу 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 золедроновою кислотою не проводили. Золедронова кислота систематично не метаболізується і не впливає на ензими цитохрому Р450 людини *in vitro*. Золедронова кислота зв’язується з білками плазми крові незначною мірою (зв’язування становить приблизно 43−55 %), тому взаємодії, які відбуваються внаслідок заміщення препаратів з високим ступенем зв’язування, малоймовірні.

Золедронова кислота виводиться з організму шляхом ниркової екскреції. Слід дотримуватися обережності при застосуванні Золеуму 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 золедронової кислоти спостерігалося 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 золедронової кислоти. Порушення функції нирок спостерігалося у пацієнтів після однократного застосування золедронової кислоти. Ниркова недостатність, що вимагала застосування діалізу або призвела до летального наслідку, зрідка спостерігалася 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 золедронової 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 упродовж 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 Золеум.

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 із 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. 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.

Інші особливості

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

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від 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 золедронова кислота у грудне молоко людини. Золеум протипоказаний у період годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Золеум не рекомендується для застосування жінкам репродуктивного віку.

Фертильність.

Потенційний небажаний вплив золедронової кислоти на фертильність вивчали на щурах батьківського та F1 поколінь. У результаті виявлено надмірно посилений фармакологічний ефект, який розглядається як пов’язаний із гальмуванням мобілізації скелетного кальцію препаратом, що зумовило розвиток перинатальної гіпокальціємії, яка є ефектом класу бісфосфонатів, дистоцію та дострокове припинення дослідження. Таким чином, 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 лікарського засобу 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 нещодавнім низькотравматичним переломом стегна рекомендується введення препарату Золеум через два або більше тижнів після операції з приводу перелому стегна. Пацієнтам з нещодавнім 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 золедроновою 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 (³ 65 років). Регулювання дози не потрібне, оскільки біодоступність, розподіл і виведення препарату у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів були подібними.

Введення лікарського засобу. 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 відповідальний користувач, розчин рекомендується зберігати не більше 24 годин при температурі 2-8 ºС.

Діти.

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

Загальний відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися небажані реакції, становив 44,7 %, 16,7 % і 10,2 % після першого, другого і третього введення золедронової кислоти відповідно. Частота окремих небажаних реакцій після першого введення золедронової кислоти становила: гарячка – 17,1 %, міальгія –7,8 %, грипоподібні симптоми – 6,7 %, артралгія – 4,8 % і головний біль –

5,1 %. Частота цих реакцій помітно зменшувалася з подальшим застосуванням щорічної дози золедронової кислоти. Більшість цих реакцій спостерігалися протягом перших трьох днів після введення золедронової кислоти, були слабкими або помірними за вираженістю і минали

протягом трьох днів. У ході проведення невеликого дослідження, в якому проти небажаних реакцій було проведено профілактику, як описано нижче, відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися небажані реакції, був нижчий (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % після першого, другого і третього введення золедронової кислоти відповідно).

Нижченаведені побічні реакції систематизовано відповідно до класів систем органів за MedDRA та частотою: дуже поширені (³1/10), поширені (³1/100, <1/10), непоширені (³1/1000, <1/100), рідко поширені (³1/10000, <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 шиї, 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 – атиповий підвертлюжний та діафізарний перелом стегнової кістки[†] (небажана реакція класу бісфосфонатів);

дуже рідко поширені – остеонекроз зовнішнього слухового проходу (несприятливі реакції, типові для бісфосфонатів);

частота невідома** – остеонекроз щелепи.

З боку нирок та сечостатевої системи:

непоширені – підвищення креатиніну крові, полакіурія, протеїнурія;

частота невідома** – порушення функції нирок, тубулоінтерстиціальний нефрит. 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, астенія, 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 у постмаркетинговий період.

Фібриляція передсердь

Під час дослідження HORIZON – базового клінічного дослідження переломів (Pivotal Fracture Trial [PFT]) загальна частота фібриляції передсердь становила 2,5 % (96 з 3862 пацієнтів) у групі золедронової кислоти порівняно з 1,9 % (75 з 3852 пацієнтів) у групі плацебо. Частота фібриляції передсердь як серйозної побічної реакції зросла та становила 1,3 % (51 з 3862) у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно з 0,6 % (22 з 3852) у пацієнтів, які отримували плацебо. Механізм, що спричиняє підвищення частоти фібриляції передсердя, невідомий. У дослідженнях остеопорозу (PFT, HORIZON – клінічне дослідження повторного перелому [RFT]) загальна частота фібриляцій передсердь була порівняною у групі золедронової кислоти (2,6 %) та групі плацебо (2,1 %). Частота фібриляції передсердь як серйозної побічної реакції становила 1,3 % у пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно з 0,8 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

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 спостерігалося 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 спостерігалося після одноразового застосування препарату.

За даними клінічних досліджень остеопорозу, зміни кліренсу креатиніну (що вимірювався щорічно до введення дози препарату), частота ниркової недостатності і порушення функції нирок були порівнянними протягом трьох років для групи застосування золедронової кислоти і групи застосування плацебо. Спостерігалося тимчасове підвищення рівня креатиніну в сироватці крові протягом 10 днів у 1,8 % пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, порівняно з 0,8 % пацієнтів, які отримували плацебо.

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 спостерігалося.

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 золедроновою кислотою 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. У ході великого клінічного дослідження 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.

У великому клінічному дослідженні з участю 7 736 пацієнтів спостерігався тільки 1 випадок розвитку остеонекрозу щелепи у пацієнта, якому вводили золедронову кислоту, і 1 випадок у пацієнта, який застосовував плацебо. Повідомлення про випадки остеонекрозу щелепи надійшли у постмаркетинговому періоді застосування золедронової кислоти.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Розчин для інфузій Золеум 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, Уттаракханд, Індія.

Заявник. Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

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