**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# БОНАБЛАСТ

# (BONABLAST)

***Склад:***

*діюча речовина:* ibandronic acid;

1 мл концентрату містить натрію ібандронату моногідрату, що еквівалентно 1 мг ібандронової кислоти;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид; оцтова кислота льодяна, натрію ацетат тригідрат; вода для ін’єкцій.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* Безбарвний прозорий розчин, практично без запаху, вільний від часток.

## Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати.
Кислота ібандронова. Код АТХ М05В А06.

–

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Ібандронова кислота-бісфосфонат, який специфічно діє на кісткову тканину. Чинить селективну дію на кісткову тканину завдяки високій афінності до мінеральних компонентів кісткової тканини. Пригнічує активність остеокластів, хоча точний механізм дотепер невідомий.

*In vivo* ібандронова кислота попереджає кісткову деструкцію, спричинену експериментально індукованою блокадою функції статевих залоз, ретиноїдами, пухлинами та екстрактами пухлин. У кінетичних дослідженнях $^{45}$Са також було задокументовано пригнічення ендогенної кісткової резорбції шляхом вивільнення радіоактивного тетрацикліну, що попередньо був введений у кісткову тканину.

Ібандронова кислота не впливає на мінералізацію кісток у разі застосування доз, які значно

перевищують фармакологічно ефективні.

Резорбція кісткової тканини внаслідок злоякісного захворювання характеризується надмірною резорбцією кісткової тканини, яка не збалансована відповідним утворенням кісткової тканини. Ібандронова кислота селективно пригнічує активність остеокластів, знижуючи кісткову резорбцію і, таким чином, зменшуючи кісткові ускладнення злоякісного захворювання.

*Клінічні дослідження з лікування пухлинно-індукованої гіперкальціємії.*

Клінічні дослідження при гіперкальціємії злоякісних утворень показали, що інгібуючий ефект ібандронової кислоти на індукований пухлиною остеоліз, а особливо на індуковану пухлиною гіперкальціємію, характеризується зниженням рівня кальцію в сироватці та екскреції кальцію з сечею.

У діапазоні доз, рекомендованому для лікування, у клінічних випробуваннях для пацієнтів із корекцією альбуміну в сироватці кальцію в сироватці крові ≥ 3,0 ммоль / л після адекватної регідратації показано наступні показники реакції з відповідними довірчими інтервалами.

| Ібандронова кислота, доза | % пацієнтів з відповіддю | 90 % Довірчий інтервал |
|---|---|---|
| 2 мг | 54 | 44-63 |
| 4 мг | 76 | 62-86 |
| 6 мг | 78 | 64-88 |

Для цих пацієнтів та дозувань середній час досягнення нормокальціємії становив 4-7 днів. Середній час рецидиву (повернення коригованого альбуміном кальцію в сироватці крові вище 3,0 ммоль/л) становив 18-26 днів.

*Клінічні дослідження з профілактики скелетних пошкоджень у хворих на рак молочної залози та кісткові метастази.*

Клінічні дослідження у пацієнтів з раком молочної залози та кістковими метастазами показали, що існує дозозалежний інгібуючий ефект на кістковий остеоліз, виражений маркерами резорбції кісток, та дозозалежний ефект на пошкодження скелету.

Профілактика скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози та метастазами в кістки за допомогою внутрішньовенного введення 6 мг ібандронової кислоти оцінювали в одному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази тривалістю 96 тижнів. Пацієнтки з раком молочної залози та рентгенологічно підтвердженими метастазами в кістках були рандомізовані для прийому плацебо (158 пацієнтів) або 6 мг ібандронової кислоти (154 пацієнти). Результати цього випробування зведені нижче.

*Первинні кінцеві точки ефективності.*

Основною кінцевою точкою випробування був коефіцієнт шкірної захворюваності (SMPR). Це була складена кінцева точка, яка мала наступні скелетно пов’язані події (SRE) як підкомпоненти:

- променева терапія кісток для лікування переломів/майбутніх переломів;

- операція на кістці для лікування переломів;

- переломи хребців;

- нехребцеві переломи.

Аналіз SMPR був скоригований з урахуванням часу і вважав, що одна або кілька подій, що відбуваються за один 12-тижневий період, можуть бути потенційно пов'язаними. Тому для цілей аналізу кілька подій враховували лише один раз. Дані цього дослідження продемонстрували значну перевагу для внутрішньовенного введення ібандронової кислоти у дозі 6 мг перед плацебо у зменшенні SRE, виміряному за допомогою SMPR, скоригованого за часом (p = 0,004). Кількість SRE також було суттєво зменшено при застосуванні ібандронової кислоти в дозі 6 мг, і ризик CPE зменшився на 40 % порівняно з плацебо (відносний ризик 0,6, p = 0,003).

*Вторинні кінцеві точки ефективності.*

Статистично значуще покращення показника болю в кістках було показано для внутрішньовенного введення ібандронової кислоти у дозі 6 мг порівняно з плацебо. Зниження болю було постійно нижче вихідного рівня протягом усього дослідження та супроводжувалось суттєво зменшеним використанням анальгетиків. Погіршення якості життя було значно меншим у пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту, порівняно з плацебо.

У пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту, спостерігалося помітне зниження сечових маркерів резорбції кісток (піридинолін та дезоксипіридинолін), що було статистично значущим порівняно з плацебо.

У дослідженні 130 пацієнтів з метастатичним раком молочної залози порівнювали безпеку ібандронової кислоти, яка вводилася протягом 1 години або 15 хвилин. Різниці в показниках функції нирок не спостерігалось. Загальний профіль побічних ефектів ібандронової кислоти після 15-хвилинної інфузії відповідав відомому профілю безпеки протягом більш тривалого часу інфузії, і не було виявлено жодних нових проблем безпеки щодо використання протягом 15-хвилинної інфузії.

15-хвилинний час інфузії не вивчався у хворих на рак з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв.
Педіатричні пацієнти.

Безпека та ефективність ібандронової кислоти у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

*Фармакокінетика.*

Після інфузії тривалістю 2 години у дозі 2 мг, 4 мг і 6 мг фармакокінетичні параметри ібандронової кислоти є пропорційними до дози.

Розподіл.

Після первинної системної експозиції ібандронова кислота швидко зв’язується з кістковою тканиною або виділяється із сечею. У людини очевидний кінцевий об'єм розподілу становить щонайменше 90 л, і приблизно 40–50 % від кількості лікарського засобу, що циркулює у крові, проникає у кісткову тканину і накопичується в ній. З білками плазми зв’язується приблизно 85–87 % лікарського засобу при застосуванні в терапевтичних концентраціях, отже, через заміщення потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами низький. Метаболізм.

Немає даних щодо метаболізму ібандронової кислоти у тварин і людини.

Виведення.

Діапазон очевидного періоду напіввиведення широкий і залежить від дози та чутливості методу аналізу. Очевидний термінальний період напіввиведення загалом коливається у межах 10–60 годин. Однак початковий рівень лікарського засобу в плазмі крові швидко знижується і досягає 10 % від пікового значення протягом 3 годин і 8 годин після внутрішньовенного введення і перорального застосування відповідно. При внутрішньовенному введенні ібандронової кислоти з інтервалом у 4 тижні протягом 48 тижнів у пацієнтів із метастатичними ураженнями кісток системної кумуляції не відзначалось.

Загальний кліренс ібандронової кислоти низький і в середньому становить 84–160 мл/хв. Нирковий кліренс (приблизно 60 мл/хв у здорових жінок у період постменопаузи) становить 50–60 % від загального і залежить від кліренсу креатиніну. Різниця між очевидним загальним і нирковим кліренсом відображає поглинання лікарського засобу кістковою тканиною.

Шляхи секреції не включають відомі кислотну та основну системи транспортування, залучені у виділення інших діючих речовин. Крім того, ібандронова кислота не пригнічує основні печінкові ізоферменти $P_{450}$ у людини і не індукує систему цитохрому $P_{450}$ у щурів.
*Фармакокінетика в особливих випадках.*

Стать

Біодоступність і показники фармакокінетики ібандронової кислоти не залежать від статі. Раса.

Немає даних про клінічно значиму різницю між пацієнтами монголоїдної та європеоїдної раси щодо розподілу ібандронової кислоти. Про пацієнтів негроїдної раси даних недостатньо.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Нирковий кліренс ібандронової кислоти у пацієнтів з різною стадією ниркової недостатності пов'язаний із кліренсом креатиніну. У осіб з тяжкою нирковою недостатністю (середній розрахований кліренс креатиніну = 21,2 мл/хв) середня площа під кривою $_{0\text{-}24}$ «концентрація–час» (AUC), скоригована за дозою, збільшується на 110 % порівняно зі здоровими добровольцями. У дослідженні клінічної фармакології WP18551 після внутрішньовенного введення одноразової дози 6 мг (15-хвилинна інфузія) середня AUC збільшується на 14 % та 86 % відповідно в осіб з незначною (середній кліренс креатиніну – 68,1 мл/хв) і помірною (середній кліренс креатиніну – 41,2 мл/хв) нирковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями (середній кліренс креатиніну – 120 мл/хв). Середня максимальна концентрація ($C_{max}$) не зростала у пацієнтів з незначною нирковою недостатністю і зростала на 12 % у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю. Для пацієнтів із незначною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥50 і <80 мл/хв) корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з раком молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 і < 50 мл/хв) або тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), які отримують лікування з метою профілактики скелетних пошкоджень, рекомендується корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з печінковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Немає даних щодо фармакокінетики ібандронової кислоти у пацієнтів з печінковою недостатністю. Печінка відіграє незначну роль у кліренсі ібандронової кислоти, яка не метаболізується, а виводиться нирками і шляхом поглинання кістковою тканиною. Таким чином, для хворих із печінковою недостатністю корекція дози лікарського засобу не потрібна. Оскільки зв'язування ібандронової кислоти у терапевтичних концентраціях з білками плазми крові незначне (приблизно 87 %), малоймовірно, що гіпопротеїнемія при тяжких захворюваннях печінки призведе до клінічно значущого підвищення концентрації вільного лікарського засобу.

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вивчені при багатовимірному аналізі фармакокінетичні параметри не залежать від віку. Оскільки функція нирок зменшується з віком, це єдиний фактор, який слід брати до уваги (див. розділ «Пацієнти з нирковою недостатністю»).

Діти (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Немає даних щодо застосування лікарського засобу Бонабласт дітям (*віком до 18 років*).

## Клінічні характеристики.

### *Показання.*

Лікарський засіб показаний дорослим пацієнтам для:

– Профілактика скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії або хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісткової тканини.

– Лікування гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях з метастазами або без метастазів.

### *Протипоказання.*

- Підвищена чутливість до ібандронової кислоти або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу (див. розділ «Склад»).

- Гіпокальціємія.

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

Метаболічні взаємодії не вважаються ймовірними, оскільки ібандронова кислота не пригнічує основні печінкові ізоферменти $P_{450}$ у людини і не індукує систему печінкового цитохрому $P_{450}$ в печінці щурів (див. розділ «Фармакокінетика»). Виводиться ібандронова кислота шляхом ниркової екскреції та не підлягає процесам біотрансформації.

З обережністю застосовувати лікарський засіб з аміноглікозидами, оскільки обидві субстанції можуть знижувати рівень кальцію в сироватці крові протягом тривалого часу. Також при

одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід звернути увагу на гіпомагніємію.

***Особливості застосування.***

Пацієнти з порушеннями кісткового і мінерального метаболізму.

До початку лікування Бонабластом з приводу метастатичного ураження кісткової тканини потрібно відкоригувати гіпокальціємію та інші порушення метаболізму кісткової тканини і мінерального обміну речовин. Пацієнтам слід вживати достатню кількість кальцію та вітаміну D. Якщо пацієнт отримує з їжею недостатньо кальцію та/або вітаміну D, то потрібно додатково приймати їх у вигляді харчових добавок.

Анафілактична реакція/шок.

Повідомлялося про випадки анафілактичної реакції/шоку, включаючи летальні випадки, у пацієнтів, які отримували лікування внутрішньовенною ібандроновою кислотою. Під час внутрішньовенного введення лікарського засобу мають бути швидкодоступними засоби відповідної медичної допомоги та моніторингу. При виникненні анафілактичної або іншої тяжкої реакції гіперчутливості/алергічної реакції слід негайно припинити ін’єкцію і розпочати відповідне лікування.

Остеонекроз щелепних кісток.

Про остеонекроз щелепних кісток повідомляли дуже рідко під час постмаркетингового застосування пацієнтами, ібандронової кислоти при онкологічних показаннях (див. розділ «Побічні реакції»).

Початок лікування або нового курсу лікування слід відстрочити у пацієнтів з незагоєним відкритим ушкодженням м’яких тканин у ротовій порожнині. Перед початком лікування пацієнтам зі супутніми факторами ризику рекомендується стоматологічне обстеження з відповідним профілактичним втручанням та індивідуальною оцінкою співвідношення користі-ризику. Оцінюючи ризик виникнення остеонекрозу щелепних кісток у пацієнта, слід брати до уваги такі фактори ризику:

- Активність лікарського засобу, який пригнічує кісткову резорбцію (ризик вищий при застосуванні сполук з високою активністю), спосіб введення (ризик вищий при парентеральному введенні) і кумулятивна доза кістково-резорбційної терапії.

- Злоякісні новоутворення, супутні патологічні стани (зокрема анемія, коагулопатія, інфекція), тютюнопаління.

- Супутнє лікування: кортикостероїди, хіміотерапія, інгібітори ангіогенезу, променева терапія ділянки голови та шиї.

- Неналежна гігієна ротової порожнини, захворювання періодонта, погано підібрані зубні протези, захворювання зубів в анамнезі, інвазивні стоматологічні втручання, наприклад видалення зубів.

У період лікування усім пацієнтам слід рекомендувати дотримуватись належної гігієни ротової порожнини, проходити регулярні огляди у стоматолога і негайно повідомляти про будь-які симптоми з боку ротової порожнини, такі як рухливість зубів, біль чи набряк або незагойні

виразки або виділення. Під час лікування інвазивні стоматологічні втручання мають проводитися лише після ретельного розгляду. Їх слід уникати під час застосування лікарського засобу, а також деякий час після закінчення застосування. План ведення пацієнтів, у яких розвинувся остеонекроз щелепних кісток, має бути розроблений в умовах тісної співпраці лікаря зі стоматологом або щелепно-лицьовим хірургом, досвідченим у веденні остеонекрозу щелепних кісток. Слід розглянути питання про тимчасове переривання лікування Бонабластом до покращення стану і, за можливості, до зменшення супутніх факторів ризику.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу.

При застосуванні бісфосфонатів повідомляли про остеонекроз зовнішнього слухового проходу, переважно у зв’язку з тривалою терапією. До можливих факторів ризику виникнення остеонекрозу зовнішнього слухового проходу належать застосування стероїдних гормонів і хіміотерапії та/або місцеві фактори ризику, такі як інфекція або травма. Імовірність виникнення остеонекрозу зовнішнього слухового проходу слід враховувати у пацієнтів, які отримують бісфосфонати, у яких наявні симптоми з боку вуха, включаючи хронічні інфекції вуха.

Атипові переломи стегна.

Атиповий підвертельний та діафізарний переломи стегнової кістки відзначались при лікуванні бісфосфонатами, насамперед у пацієнтів, які отримували тривале лікування з приводу остеопорозу. Ці поперечні або скіснопоперечні переломи можуть бути в будь-якому місці вздовж стегна від дещо нижче малого вертела стегнової кістки до дещо вище надвиростка. Ці переломи виникають після мінімальної травми або за відсутності травми, і деякі пацієнти відчувають біль у ділянці стегна або паховий біль, що часто асоціюється з характерними рисами стресового перелому, впродовж від кількох тижнів до кількох місяців, перш ніж перелом проявиться у вигляді повного перелому стегнової кістки. Переломи часто бувають двобічними, тому слід також оглянути інше стегно у пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами і у яких виник діафізарний перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про погане зрощення цих переломів. Питання про припинення застосування бісфосфонатів пацієнтам із підозрюваними атиповими переломами стегнової кістки необхідно розглянути до завершення оцінки стану пацієнта, враховуючи індивідуальну оцінку користі та ризику.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про біль у ділянці стегна, кульшового суглоба або про паховий біль; всі пацієнти з такими симптомами повинні бути обстежені щодо неповного перелому стегнової кістки.

Атипові переломи інших довгих кісток.

Атипові переломи інших довгих кісток таких, як ліктьова та великогомілкова кістка, були зареєстровані у пацієнтів, які отримують тривале лікування бісфосфонатами. Як і у випадку з атиповими переломами стегнової кістки, ці переломи можуть виникати після незначної травми або без неї, а деякі пацієнти відчувають продромальний біль до того, перш ніж перелом проявиться у вигляді повного перелому стегнової кістки. У випадках перелому ліктьової кістки це може бути пов'язано з повторюваним навантаженнями, яке виникає через довготривале використання допоміжних засобів для ходьби (див. розділ «Побічні реакції»).

Ниркова недостатність.

У клінічних дослідженнях не було виявлено ознак порушення функції нирок при довготривалій терапії ібандроновою кислотою. Однак під час лікування Бонабластом, відповідно до клінічної оцінки кожного пацієнта, рекомендується контролювати функцію нирок,

вміст кальцію, фосфору і магнію у сироватці крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність.

У зв’язку з відсутністю клінічних даних, рекомендації щодо дозування для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не можуть бути надані (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Серцева недостатність

Пацієнтам із ризиком розвитку серцевої недостатності слід уникати надмірної гідратації.
*Важлива інформація про допоміжні речовини.*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію

Пацієнти із гіперчутливістю до інших бісфосфонатів.

Слід виявляти обережність щодо пацієнтів з гіперчутливістю до інших бісфосфонатів.
*Утилізація невикористаного лікарського засобу або із простроченим терміном придатності*: надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність.

Немає належних даних щодо застосування ібандронової кислоти вагітним жінкам.
У дослідженнях на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Бонабласт не слід застосовувати під час вагітності.
Період годування груддю

Невідомо, чи проникає ібандронова кислота у грудне молоко. Дослідження продемонстрували наявність низького рівня ібандронової кислоти у молоці лактуючих щурів після внутрішньовенного введення. Бонабласт не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність.

Немає даних щодо впливу ібандронової кислоти у людини. У тварин при пероральному прийомі та при внутрішньовенному введенні у високих добових дозах ібандронова кислота знижувала фертильність.

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

З огляду на особливості фармакодинаміки, фармакокінетичний профіль і зафіксовані побічні реакції очікується, що ібандронова кислота не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Лікування препаратом Бонабласт має призначати лише лікар, який має досвід лікування злоякісних новоутворень.

Дозування.

*Профілактика скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози і метастатичним ураженням кісток.*

Рекомендована доза становить 6 мг після попереднього розведення у 100 мл 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду або 100 мл 5 % розчину глюкози. Лікарський засіб вводиться внутрішньовенно краплинно протягом щонайменше 15 хвилин 1 раз на 3–4 тижні. Коротшу (тобто 15 хвилин) тривалість інфузії слід застосовувати лише для пацієнтів з нормальною функцією нирок або з легкою нирковою недостатністю. Немає даних щодо застосування коротшої тривалості інфузії пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв. Рекомендації з дозування та введення для таких груп пацієнтів наведено у розділі «Особливі групи пацієнтів. Пацієнти з нирковою недостатністю».

*Лікування гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях.*

Терапію Бонабластом слід розпочинати тільки після проведення адекватної гідратації 0,9 % розчином натрію хлориду (9 мг/мл). Доза лікарського засобу залежить від ступеня тяжкості гіперкальціємії та типу пухлини. Загалом пацієнтам з остеолітичними кістковими метастазами потрібні менші дози, ніж пацієнтам із гуморальним типом гіперкальціємії. Для більшості пацієнтів з тяжкою гіперкальціємією (альбумінкоригований кальцій* сироватки крові ≥ 3 ммоль/л або ≥12 мг/дл) 4 мг є достатньою одноразовою дозою. Пацієнтам із помірною гіперкальціємією (альбумінкоригований кальцій сироватки крові <3 ммоль/л або < 12 мг/дл) 2 мг є ефективною дозою. Найвищою дозою, яка застосовувалася у клінічних дослідженнях, була 6 мг, однак застосування цієї дози не призводить до посилення ефекту.

*Концентрація альбумінкоригованого кальцію в сироватці крові розраховується за формулою:

альбумінкоригований кальцій у сироватці крові (ммоль/л) = кальцій сироватки крові (ммоль/л) – – [0,02 × альбумін (г/л)] 0,8

*або*

альбумінкоригований кальцій у сироватці крові (мг/дл) = кальцій сироватки крові (мг/дл) 0,8 × [4 – альбумін (г/дл)].

Для переведення значення альбумінкоригованого кальцію в сироватці крові, вираженого у ммоль/л, у мг/дл необхідно помножити на 4.

У більшості випадків підвищений рівень кальцію в сироватці крові знижується до нормального рівня протягом 7 днів. Середній час до рецидиву (повторне збільшення концентрації альбумінкоригованого кальцію сироватки крові до рівня більше 3 ммоль/л) становив 18–19 днів при дозах 2 і 4 мг. Середній час до рецидиву при введенні 6 мг лікарського засобу становив 26 днів.

Обмежена кількість пацієнтів (50 пацієнтів) отримали другу інфузію внаслідок гіперкальціємії. При рецидиві гіперкальціємії або недостатній ефективності можливе повторне введення лікарського засобу.

Бонабласт слід розводити у 500 мл 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду або 500 мл 5 % розчину глюкози та вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин.
Особливі групи пацієнтів.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.*

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Пацієнти з нирковою недостатністю.*

Для пацієнтів з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥50 і <80 мл/хв) корекція дози не потрібна.

З метою профілактики скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози та метастатичними ураженнями кісток і помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥30 і <50 мл/хв) або тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) необхідно дотримуватися також нижченаведених рекомендацій (див. розділ «Фармакокінетика»):

| Кліренс креатиніну (мл/хв) | Доза | Об’єм[1] та тривалість[2] введення інфузії |
|---|---|---|
| ≥ 50 до < 80 | 6 мг (6 мл концентрату для розчину для інфузій) | 100 мл протягом 15 хвилин |
| ≥ 30 до < 50 | 4 мг (4 мл концентрату для розчину для інфузій) | 500 мл протягом 1 години |
| < 30 | 2 мг (2 мл концентрату для розчину для інфузій) | 500 мл протягом 1 години |

[1] 0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози.

[2] Введення 1 раз на 3–4 тижні.

Тривалість введення лікарського засобу протягом 15 хвилин не вивчали у пацієнтів зі злоякісними пухлинами із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв.

*Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).*

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Особливі вказівки щодо застосування

Концентрат для розчину для інфузій застосовувати одноразово. Слід використовувати лише прозорі розчини без часток. Бонабласт слід вводити лише у вигляді внутрішньовенної інфузії. Лікарський засіб не вводити внутрішньоартеріально або навколовенозно, оскільки це може призвести до пошкодження тканин.

З мікробіологічної точки зору лікарський засіб слід використати негайно. Якщо він не використовується одразу, то за час і умови зберігання приготованого розчину відповідає споживач, оскільки зберігати приготований розчин можна не більше 24 годин при температурі 2–8 °C і лише тоді, коли розведення проводилося у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Бонабласт не встановлені у дітей (*віком до 18 років*). Даних немає.

***Передозування.***

*Симптоми.* Даних про гостре передозування лікарським засобом, немає. Через можливу токсичну дію на печінку та нирки при застосуванні у високих дозах необхідно контролювати функцію цих органів.

*Лікування.* У разі розвитку гіпокальціємії потрібно провести лікування внутрішньовенним введенням глюконату кальцію.

***Побічні реакції.***

Найбільш серйозними побічними реакціями, про які повідомлялося, є анафілактична реакція/шок, атипові переломи стегна, остеонекроз щелепних кісток і запалення ока (див. «Опис окремих побічних реакцій» і розділ «Особливості застосування»).
Лікування гіперкальціємії, спричиненої новоутвореннями, найчастіше асоціювалося із підвищенням температури тіла. Рідше повідомлялося про зниження рівня кальцію в сироватці крові нижче рівня норми (гіпокальціємія). У більшості випадків специфічне лікування не потребувалося і симптоми зникали через декілька годин/днів. При застосуванні з метою профілактики скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози і кістковими метастазами лікування найчастіше асоціювалося з астенією, супроводжуючись підвищенням температури тіла і головним болем.

Нижче наведено побічні реакції, які спостерігалися в базових клінічних дослідженнях III фази (лікування гіперкальціємії, індукованої новоутворенням: 311 пацієнтів отримували лікування ібандроновою кислотою у дозі 2 мг або 4 мг; профілактика скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози і кістковими метастазами: 152 пацієнти, які отримували лікування ібандроновою кислотою у дозі 6 мг), а також побічні реакції, які спостерігалися під час постмаркетингового застосування.

Побічні реакції зазначені нижче згідно з термінологією Медичного словника для нормативно-

правової діяльності MedDRA за класами систем органів та категоріями частоти. За частотою побічні реакції поділяють на такі групи: дуже поширені (≥1/10), поширені (≥1/100 до <1/10), непоширені (≥1/1000 до <1/100), рідко поширені (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко поширені (<1/10000), частота невідома (не може бути розрахована виходячи із наявних даних). У кожній групі з частотою побічні реакції зазначені в порядку зменшення серйозності.

*Інфекції та інвазії*: поширені – інфекції; непоширені–цистит, вагініт, кандидоз ротової порожнини.

*Доброякісні, злоякісні новоутворення та новоутворення нез'ясованої етіології*: непоширені – доброякісні новоутворення шкіри.

*З боку системи крові та лімфатичної системи*: непоширені–анемія, патологічна зміна крові. *З боку імунної системи*: дуже рідко поширені – гіперчутливість†, бронхоспазм†, ангіоневротичний набряк†, анафілактична реакція/шок†**; частота невідома–загострення астми.

*З боку ендокринної системи:* поширені–розлади з боку паращитовидних залоз. *Порушення обміну речовин, метаболізму:* поширені – гіпокальціємія**; непоширені – гіпофосфатемія.

*Психічні розлади*: непоширені–розлади сну, тривожність, лабільність емоційної сфери. *З боку нервової системи:* поширені – головний біль, запаморочення, дисгевзія (спотворення смаку); непоширені – цереброваскулярні розлади, пошкодження нервового корінця, амнезія, мігрень, невралгія, гіпертензія, гіперестезія, навколоротова парестезія, паросмія.

*З боку органів зору:* поширені – катаракта; рідко поширені – запалення ока†**.
*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* непоширені – глухота.
*З боку серцево-судинної системи:* поширені – блокада ніжки пучка Гіса; непоширені – ішемія міокарда, серцево-судинні розлади, відчуття серцебиття.

*З боку дихальної системи, грудної клітки і середостіння:* поширені – фарингіт; непоширені – набряк легень, стридор.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* поширені – діарея, блювання, диспепсія, шлунково-кишковий біль, розлади з боку зубів; непоширені – гастроентерит, гастрит, виразкування ротової порожнини, дисфагія, хейліт.

*З боку гепатобіліарної системи:* непоширені – холелітіаз.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* поширені – розлади з боку шкіри, екхімоз; непоширені – висипання, алопеція; дуже рідко поширені – синдром Стівенса-Джонсона†, мультиформна еритема†, бульозний дерматит†.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* поширені – остеоартрит, міалгія, артралгія, порушення з боку суглобів, біль у кістках; рідко поширені – атипові підвертлюжний та діафізарний переломи стегнової кістки†; дуже рідко поширені – остеонекроз щелепних кісток†**, остеонекроз зовнішнього слухового каналу (побічна реакція, характерна для бісфосфонатів як класу)†; частота невідома – атипові переломи

довгих кісток, крім стегнової кістки.

*З боку сечовидільної системи:* непоширені – затримка сечі, кісти нирок.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* непоширені – біль у ділянці таза.

*Загальні розлади та стан місця введення*: поширені–підвищення температури тіла, грипоподібні симптоми**, периферичний набряк, астенія, спрага; непоширені – гіпотермія.

*Лабораторні показники:* поширені – збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, збільшення рівня креатиніну, непоширені – збільшення рівня лужної фосфатази, зниження маси тіла.

*Пошкодження (травми, рани), отруєння:* непоширені–пошкодження, біль у місці ін'єкції. ** Детальну інформацію див. нижче.

† Виявлені під час постмаркетингового застосування.

Опис окремих побічних реакцій.

*Гіпокальціємія.*

Зниження екскреції кальцію нирками може супроводжуватися зниженням рівня фосфату у сироватці крові, що не потребує терапевтичних заходів. Рівень кальцію у сироватці крові може зменшитись до гіпокальціємії.

*Грипоподібне захворювання.*

Грипоподібний синдром включав такі симптоми, як гарячка, озноб, біль у кістках та/або м'язах. У більшості випадків специфічне лікування не потребувалося і симптоми зникали через декілька годин/днів.

*Остеонекроз щелепних кісток.*

Повідомлялось про випадки остеонекрозу щелепних кісток переважно у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, які отримували лікування препаратами, що інгібують кісткову резорбцію, зокрема ібандроновою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про випадки остеонекрозу щелепних кісток під час постмаркетингового застосування ібандронової кислоти.

*Атипові підвертлюгові та діафізарні переломи стегнової кістки.*

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик атипових підвертлюгових і діафізарних переломів стегнової кістки при довготривалій терапії бісфосфонатами постменопаузального остеопорозу, особливо після трьох-п'яти років застосування, але патофізіологія до кінця не визначена. Абсолютний ризик атипових підвертлюгових і діафізарних переломів довгих кісток (побічна реакція класу бісфосфонатів) залишається дуже низьким.

*Запалення ока.*

При застосуванні ібандронової кислоти повідомлялося про запальні порушення з боку очей, такі як увеїт, епісклерит та склерит. У деяких випадках ці запальні порушення зникали лише після відміни бісфосфонатів.

*Анафілактична реакція/шок.*

У пацієнтів, які отримували лікування внутрішньовенною ібандроновою кислотою, спостерігалися випадки анафілактичної реакції/шоку, у тому числі з летальним наслідком.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

***Термін придатності.***

5 років.

## Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 $^{0}$C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

***Несумісність.***

З метою уникнення несумісності лікарський засіб слід розводити лише у 0,9 % ізотонічному розчині натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

Лікарський засіб не слід змішувати з розчинами, що містять кальцій.

## Упаковка.

По 6 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній пачці.

## Категорія відпуску.

За рецептом.

## Виробник.

ФАРМАТЕН СА

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.**

Дервенакіон 6, Палліні Аттика, 15351, Греція