

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БОНАПУР

(BONAPUR)

Склад:

діюча речовина: ibandronic acid;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ібандронові кислоти 150 мг у формі натрію ібандронату моногідрату 168,79 мг;

допоміжні речовини: повідон, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль

```
прежелатинізований, кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний,
гліцеролу дибегенат;
```

плівкова оболонка: гіпромелоза 15 сР; гіпромелоза 3 сР; гіпромелоза 50 сР; титану діоксид (Е 171); макрогол; лактоза, моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі двоопуклі таблетки з розмірами: 11,2 мм ± 0,1 мм – діаметр та 5,0 мм ± 0,2 мм – товщина.

Фармакотерапевтична група.

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

-

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ібандронова кислота – високоактивний азотовмісний бісфосфонат, який селективно діє на кісткову тканину і специфічно пригнічує активність остеокластів та не має прямого впливу на формування кісткової тканини. Лікарський засіб не впливає на процес поповнення пулу остеокластів. У жінок у період менопаузи знижує підвищену швидкість оновлення кісткової тканини до рівня пременопаузи, що призводить до прогресивного збільшення кісткової маси і

зниження частоти переломів.

Ібандронова кислота пригнічує кісткову резорбцію. *In vivo* ібандронова кислота попереджає кісткову деструкцію, спричинену експериментально блокадою функції статевих залоз, ретиноїдами, пухлинами та екстрактами пухлин. У молодих (швидко зростаючих) щурів також спостерігалася резорбція кісток, що призводило до збільшення нормальної кісткової маси порівняно з тваринами, які не отримували лікування.

Тваринні моделі підтверджують, що ібандронова кислота є високопотужним інгібітором активності остеокластів. У щурів, які зростають, не спостерігалось ознак порушення мінералізації навіть при застосуванні у дозах, що перевищують більше ніж у 5000 разів дозу, яка необхідна для лікування остеопорозу.

Щоденне довготривале застосування і періодичне застосування (через тривалі інтервали) протягом тривалого часу у щурів, собак і мавп асоціювалося з утворенням нової кістки нормальної якості зі збереженням або підвищеною механічною силою навіть при застосуванні в токсичному діапазоні.

Ефективність щоденного і періодичного введення ібандронової кислоти з інтервалом між дозами 9-10 тижнів була підтверджена у клінічному дослідженні (MF 4411) за участю людей, у процесі яких ібандронова кислота продемонструвала ефективність щодо попередження виникнення переломів.

У тваринних моделях ібандронова кислота призводить до біохімічних змін, що свідчать про дозозалежне пригнічення резорбції кісткової тканини, включаючи зниження рівня біохімічних маркерів деградації кісткового колагену в сечі, таких як дезоксипіридинолін, та перехресно зшитий N-телопептид колагену I типу.

У дослідженні біоеквівалентності I фази, яке проводилося за участю 72 жінок у постменопаузі, пацієнтки отримували перорально по 150 мг кожні 28 днів (всього 4 дози). У цьому дослідженні було виявлено, що зменшення концентрації перехресно зшитого C-телопептиду колагену I типу (CTX) в сироватці крові спостерігалось вже в перші 24 години після прийому першої дози (в середньому на 28 %), а середнє максимальне зниження концентрації (на 69 %) спостерігалось через 6 днів. Після прийому третьої і четвертої доз середнє максимальне зниження концентрації через 6 днів після прийому кожної дози становило 74 %, а через 28 днів після прийому четвертої дози середнє зниження концентрації становило 56 %. При припиненні подальшого прийому лікарського засобу припиняється зниження концентрації біохімічних маркерів кісткової резорбції.

Клінічна ефективність.

Щоб визначити жінок із підвищеним ризиком остеопоротичних переломів, слід враховувати такі фактори ризику, низьку (мінеральну) щільність кісткової тканини, вік, наявність попередніх переломів, випадки переломів у сімейному анамнезі, індекс маси тіла. Ібандронова кислота в дозі 150 мг 1 раз на місяць

Мінеральна щільність кісток (МЩК)

Показано, що застосування ібандронової кислоти в дозі 150 мг 1 раз на місяць є принаймні настільки ж ефективним, як і застосування ібандронової кислоти в дозі 2,5 мг на добу при збільшенні МЩК протягом дворічного подвійного сліпого багатоцентрового дослідження (BM 16549) у жінок у постменопаузі з остеопорозом (показник МЩК поперекового відділу хребта

нижче -2,5 SD на вихідному рівні). Це було продемонстровано як у первинному аналізі за один рік, так і в підтверджувальному аналізі в кінцевій точці за два роки (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Середня відносна зміна порівняно з вихідним рівнем після одного року (*первинний аналіз*) та двох років лікування (*популяція за протоколом*) у дослідженні BM 16549

	Дані за один рік дослідження BM 16549		Дворічні дані у дослідженні BM 16549	
Середні відносні зміни від вихідного рівня % [95 % ДІ]	Ібандронова кислота 2,5 мг на добу (N=318)	Ібандронова кислота 150 мг 1 раз на місяць (N=320)	Ібандронова кислота 2,5 мг на добу (N=294)	Ібандронова кислота 150 мг 1 раз на місяць (N=291)
Поперековий відділ хребта L2-L4 МЩК	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Загальна МЩК стегна	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
МЩК шийки стегна	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
МЩК вертелу бедра	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Крім того, було доведено переваги застосування ібандронової кислоти в дозі 150 мг 1 раз на місяць порівняно із застосуванням ібандронової кислоти в дозі 2,5 мг на добу при збільшенні МЩК поперекового відділу хребта у перспективно запланованому аналізі на один рік ($p=0,002$) і на два роки ($p < 0,001$).

За один рік (*первинний аналіз*) у 91,3 % ($p=0,005$) пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту в дозі 150 мг 1 раз на місяць, показник МЩК поперекового відділу хребта став вище або дорівнював вихідному порівняно з 84,0 % пацієнтів, які отримували 2,5 мг ібандронової кислоти щодня.

Загальний показник МЩК стегна у 90 % ($p < 0,001$) пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту в дозі 150 мг 1 раз на місяць, та в 76,7 % пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту в дозі 2,5 мг на добу, був вище або дорівнював вихідному рівню за один рік. Через два роки у 93,4 % ($p < 0,001$) пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту по 150 мг 1 раз на місяць, і в 78,4 % пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту в дозі 2,5 мг на добу, загальний показник МЩК стегна став вище або дорівнював вихідному.

Коли розглядається більш жорсткий критерій, який поєднує як поперековий відділ хребта, так і загальну МЩК стегна, 83,9 % ($p < 0,001$) та 65,7 % пацієнтів, які отримували протягом одного року ібандронову кислоту 150 мг 1 раз на місяць або ібандронову кислоту в дозі 2,5 мг на добу відповідно, відповідали цьому критерію. Через два роки 87,1 % ($p < 0,001$) та 70,5 % пацієнтів відповідали цьому критерію у групах пацієнтів, які приймали ібандронову кислоту в дозі 150 мг 1 раз на місяць та 2,5 мг на добу відповідно.

Біохімічні маркери перекидання кісток.

Клінічно значуще зниження рівня бета-С-кінцевого телопептиду (СТХ) у сироватці крові спостерігалось у всі вимірювані часові моменти, тобто через 3, 6, 12 і 24 місяці. Через рік (*первинний аналіз*) медіана відносної зміни від вихідного рівня становила -76 % для ібандронової кислоти 150 мг 1 раз на місяць та -67 % для ібандронової кислоти 2,5 мг на добу. Через два роки медіана відносної зміни становила -68 % та -62 % у групах із застосуванням

лікарського засобу 150 мг на місяць та 2,5 мг на добу відповідно.

Через рік 83,5 % ($p=0,006$) пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту по 150 мг 1 раз на місяць, і 73,9 % пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту в дозі 2,5 мг на добу, були визначені як відповіді (визначено як зменшення ≥ 50 % від вихідного рівня). Через два роки 78,7 % ($p=0,002$) та 65,6 % пацієнтів були визначені як відповіді у групах 150 мг на місяць та 2,5 мг на добу відповідно. На підставі результатів дослідження BM 16549 очікується, що ібандронова кислота в дозі 150 мг 1 раз на місяць буде принаймні настільки ж ефективною у профілактиці переломів, як ібандронова кислота в дозі 2,5 мг на добу.

Ібандронова кислота в дозі 2,5 мг на добу.

У початковому трирічному рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні переломів (MF 4411) було продемонстровано статистично та медично значуще зниження частоти нових рентгенологічних морфометричних та клінічних переломів хребців (див. таблицю 2). У цьому дослідженні ібандронову кислоту оцінювали у пероральних дозах 2,5 мг на добу та 20 мг з перервами як дослідний режим. Ібандронову кислоту приймали за 60 хвилин до першого вживання їжі або напою протягом дня (період дозування після дози). У дослідженні брали участь жінки віком від 55 до 80 років, у яких період постменопаузи дорівнював 5 років, які мали МЩК у поперековому відділі хребта на 2-5 SD нижче середнього значення передменопаузи (Т-бал) принаймні в одному хребці [L1-L4] і які мали від 1-4 поширених переломи хребців. Усі пацієнти отримували 500 мг кальцію та 400 МО вітаміну D щодня. Ефективність оцінювали у 2928 пацієнтів. При введенні ібандронової кислоти в дозі 2,5 мг щодня зафіксовано статистично та медично значуще зниження частоти нових переломів хребців. Цей режим зменшив кількість нових рентгенологічних переломів хребців на 62 % ($p=0,0001$) протягом трирічного періоду дослідження. Через 2 роки спостерігалось відносне зниження ризику на 61 % ($p=0,0006$). Статистично значущої різниці не було досягнуто через 1 рік лікування ($p=0,056$). Ознак зменшення ефекту з часом не було. Частота клінічних переломів хребців також була значно зменшена - на 49 % ($p=0,011$). Крім того, значний вплив на перелом хребців відображався статистично значущим зменшенням втрати висоти порівняно з плацебо ($p < 0,0001$).

Таблиця 2

Результати трирічного дослідження переломів MF 4411 (% , 95 % ДІ)

	Плацебо (N=974)	Ібандронова кислота 2,5 мг на добу (N=977)
Зниження відносного ризику. Нові морфометричні переломи хребців		62 % (40,9; 75,1)
Захворюваність на нові морфометричні переломи хребців	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Відносне зниження ризику клінічного перелому хребця		49 % (14,03; 69,49)
Частота клінічного перелому хребця	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD - середня зміна відносно вихідного рівня поперекового відділу хребта на 3-й рік	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD - середня зміна щодо базового стегна на 3-й рік	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Лікувальний ефект ібандронової кислоти додатково оцінювали в аналізі субпопуляції пацієнтів, у яких на початковому рівні показник МЩК поперекового відділу хребта становив нижче -2,5.

Зниження ризику переломів хребців дуже відповідало такому, що спостерігалось у загальній популяції.

Таблиця 3

Результати трирічного дослідження переломів MF 4411 (% , 95 % ДІ) для пацієнтів із показником МЩК поперекового відділу хребта нижче -2,5 на вихідному рівні

	Плацебо (N=587)	Ібандронова кислота 2,5 мг на добу (N=575)
Зниження відносного ризику. Нові морфометричні переломи хребців		59 % (34,5; 74,3)
Захворюваність на нові морфометричні переломи хребців	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Відносне зниження ризику клінічного перелому хребця		50 % (9,49; 71,91)
Частота клінічного перелому хребця	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – середня зміна відносно вихідного рівня поперекового відділу хребта на 3-й рік	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – середня зміна щодо базового стегна на 3-й рік	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

У загальній популяції пацієнтів у дослідженні MF 4411 не спостерігалось зменшення неverteбральних переломів, однак щоденне застосування ібандронової кислоти виявилось ефективним у субпопуляції високого ризику (показник МЩК шийки стегна <-3,0), де спостерігалось зменшення ризику переломів хребців на 69 %.

Щоденне застосування 2,5 мг ібандронової кислоти призводило до прогресивного збільшення МЩК у хребцевих та нехребцевих ділянках скелета.

Клінічно значуще зниження на 50 % біохімічних маркерів резорбції кісток спостерігали вже через місяць після початку лікування ібандроновою кислотою в дозі 2,5 мг на добу. Після припинення лікування спостерігається повернення до патологічних показників підвищеної резорбції кісток, пов'язаних із постменопаузальним остеопорозом. Гістологічний аналіз біоптатів кісток після двох та трьох років лікування жінок у постменопаузі показав, що кістка нормальної морфологічної якості. та не вказує на дефект мінералізації.

Педіатрична популяція. Застосування ібандронової кислоти не вивчалось серед педіатричної популяції, тому для цієї групи пацієнтів немає даних щодо ефективності та безпеки застосування лікарського засобу.

Фармакокінетика.

Первинний фармакологічний вплив ібандронової кислоти на кістки не має прямого відношення до фактичних концентрацій ібандронової кислоти у плазмі крові, як продемонстровано в різних дослідженнях у тварин і людини.

Всмоктування.

Після перорального прийому ібандронова кислота швидко всмоктується у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Концентрація у плазмі крові збільшується пропорційно при

збільшенні дози до 50 мг при пероральному прийомі і значно більше – при подальшому підвищенні дози. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 30 хвилин – 2 годин (в середньому 1 година) при прийомі натщесерце, абсолютна біодоступність становить приблизно 0,6 %. Всмоктування погіршується при одночасному прийомі з їжею чи питтям (окрім звичайної води). Біодоступність зменшується приблизно на 90 % при вживанні звичайного сніданку порівняно з біодоступністю при прийомі лікарського засобу натщесерце. Не спостерігається значного зменшення біодоступності, якщо ібандронову кислоту приймали за 60 хвилин до першого вживання їжі. При вживанні їжі чи напоїв менш ніж через 60 хвилин після прийому ібандронові кислоти приріст як біодоступності, так і мінеральної щільності кісткової тканини зменшується.

Розподіл.

Після першого системного розподілу ібандроніва кислота швидко зв'язується з кістковою тканиною або виділяється із сечею. У людини очевидний кінцевий об'єм розподілу становить щонайменше 90 л; приблизно 40-50 % від кількості лікарського засобу, що циркулює у крові, проникає у кісткову тканину і накопичується в ній. З білками плазми крові зв'язується приблизно 85-87 % (визначено в умовах *in vitro* при застосуванні ібандронові кислоти в терапевтичних концентраціях), отже, через заміщення спостерігається низький потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Метаболізм.

Немає даних про метаболізм ібандронові кислоти у тварин і людини.

Виведення.

Ібандроніва кислота елімінується з кровоносного русла шляхом кісткової абсорбції (приблизно 40-50 % у жінок у постменопаузальному періоді), решта виводиться у незміненому вигляді нирками. Та частина ібандронові кислоти, що не всмокталася, виводиться незміненою з фекаліями.

Діапазон очевидного періоду напіввиведення широкий та коливається в межах 10-72 годин. Оскільки розраховані значення значною мірою залежать від тривалості дослідження, застосованої дози, чутливості методу аналізу, кінцевий період напіввиведення, вірогідно, є суттєво довшим, як і у інших бісфосфонатів. Початкові рівні лікарського засобу у плазмі крові швидко знижуються і досягають 10 % від максимального значення протягом 3 годин і 8 годин після внутрішньовенного введення або перорального застосування відповідно. Загальний кліренс ібандронові кислоти низький та в середньому становить 84-160 мл/хв. Нирковий кліренс (приблизно 60 мл/хв у здорових жінок у період постменопаузи) становить 50-60 % від загального кліренсу і залежить від кліренсу креатиніну. Різниця між очевидним загальним і нирковим кліренсом відображає поглинання лікарського засобу кістковою тканиною. Шляхи секреції, ймовірно, не включають відому кислотну і основну системи транспортування, залучені у виділення інших діючих речовин. Крім того, ібандроніва кислота не пригнічує основні печінкові ізоферменти P_{450} у людини і не індукуює систему цитохрому P_{450} у щурів.

Фармакокінетика в особливих випадках.

Стать.

Біодоступність і показники фармакокінетики ібандронові кислоти не залежать від статі.

Раса.

Немає даних про клінічно значущу міжетнічну різницю між пацієнтами монголоїдної і 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 лінійно залежить від кліренсу креатиніну. Хворим із легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) дозу лікарського засобу коригувати не потрібно, як відображено у дослідженні BM16549, де більшість пацієнтів була із легкою та помірною нирковою недостатністю.

В осіб із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), які отримували ібандронову кислоту перорально у дозі 10 мг протягом 21 дня, концентрація у плазмі крові була у 2-3 рази вищою, ніж в осіб із нормальною функцією нирок, і загальний кліренс ібандронової кислоти становив 44 мл/хв. Після внутрішньовенного введення 0,5 мг ібандронової кислоти загальний, нирковий та ненирковий кліренс знижувався на 67 %, 77 % та 50 % відповідно в осіб із тяжкою нирковою недостатністю, але зниження переносимості лікарського засобу внаслідок зростання експозиції не спостерігалось. Через обмежений клінічний досвід застосування лікарського засобу, не рекомендовано пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»). Фармакокінетика ібандронової кислоти у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності оцінювалася лише у невеликій кількості пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, тому фармакокінетика ібандронової кислоти у пацієнтів, які не перебувають на діалізі, невідома. Через обмеженість даних ібандронову кислоту не слід застосовувати пацієнтам із термінальною стадією ниркової недостатності.

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

Немає даних щодо фармакокінетики ібандронової кислоти у пацієнтів з печінковою недостатністю. Печінка не бере значної участі у кліренсі ібандронової кислоти, яка не метаболізується, а виводиться нирками і шляхом поглинання кістковою тканиною. Таким чином, у хворих із печінковою недостатністю корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Пацієнти літнього віку (див. розділи «Спосіб застосування та дози»). Вивчені фармакокінетичні параметри при багатовимірному аналізі 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 дітям.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальний період із підвищеним ризиком переломів. Продемонстровано зниження ризику вертебральних переломів, ефективність щодо запобігання переломів шийки стегна не встановлена.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ібандронової кислоти або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Гіпокальціємія.

Захворювання стравоходу зі сповільненням спорожнення стравоходу, наприклад стриктура, ахалазія.

Неспроможність знаходитись у вертикальному положенні (стояти чи сидіти) протягом щонайменше 60 хвилин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія лікарський засіб - їжа.

Біодоступність при пероральному застосуванні ібандронової кислоти загалом знижується при наявності їжі. Зокрема, продукти харчування, що містять кальцій, у тому числі молоко, та інші полівалентні катіони (алюміній, магній, залізо) можуть порушувати всмоктування лікарського засобу, що співпадає з результатами, отриманими у дослідженнях на тваринах. Тому лікарський засіб слід приймати після нічного голодування (щонайменше 6 годин) і продовжувати бути натще 1 годину після його прийому (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

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

Препарати кальцію, антациди і деякі інші лікарські засоби, що містять полівалентні катіони. Препарати кальцію, антациди та деякі інші пероральні засоби, до складу яких входять полівалентні катіони (алюміній, магній, залізо), можуть порушувати всмоктування лікарського засобу. Тому пацієнтам не слід приймати інші лікарські засоби щонайменше протягом 6 годин до прийому препарату і протягом 1 години після прийому лікарського засобу.

Ацетилсаліцилова кислота і НПЗЗ.

Оскільки ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і бісфосфонати можуть викликати подразнення шлунково-кишкового тракту, необхідно з обережністю застосовувати НПЗЗ одночасно з даним лікарським засобом (див. розділ «Особливості застосування»).

H_2 -блокатори та інгібітори протонного насоса.

У дослідженні BM16549 за участю 1500 пацієнтів проводилось порівняння режимів дозування

ібандронової кислоти (щоденно та 1 раз на місяць), при цьому 14 % пацієнтів і 18 % пацієнтів також отримували блокатори H_2 -гістамінових рецепторів або інгібітори протонного насоса через один і два роки відповідно. Частота явищ з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які отримували лікарський засіб по 150 мг 1 раз на місяць, була такою ж, як і у пацієнтів, які отримували ібандронову кислоту 2,5 мг щоденно. У дослідженні за участю здорових добровольців (чоловіків) і жінок у постменопаузі ранітидин при внутрішньовенному введенні збільшував біодоступність ібандронової кислоти приблизно на 20 %, можливо, за рахунок зменшення кислотності шлункового соку. Однак через те, що це підвищення знаходиться у межах норм біодоступності ібандронової кислоти, корекція дози лікарського засобу при одночасному прийомі з блокаторами H_2 -рецепторів чи іншими препаратами, що підвищують рівень кислотності шлункового соку, не потрібна.

Особливості застосування.

Гіпокальціємія.

До початку застосування лікарського засобу потрібно відкоригувати гіпокальціємію. Всі інші порушення метаболізму кісткової тканини та мінерального обміну речовин також слід ефективно лікувати. Слід застосовувати достатню кількість кальцію та вітаміну D, оскільки це важливо для всіх пацієнтів.

Подразнення шлунково-кишкового тракту.

Бісфосфонати для перорального застосування можуть викликати місцеве подразнення слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

У зв'язку з вказаними можливими ефектами та можливістю погіршення основного захворювання необхідно виявляти обережність при застосуванні лікарського засобу пацієнтам з активними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (стравохід Барретта, дисфагія, інші хвороби стравоходу, гастрит, дуоденіт або виразки). При застосуванні пероральних бісфосфонатів повідомлялося про випадки таких побічних реакцій як езофагіт, виразки стравоходу, ерозії стравоходу, які в деяких випадках були тяжкими і потребували госпіталізації, рідко – з кровотечею або з подальшим розвитком стриктури чи перфорації. Ризик розвитку тяжких побічних реакцій з боку стравоходу вищий у пацієнтів, які не виконують рекомендації щодо дозування і/або у осіб, які продовжують приймати бісфосфонати перорально після розвитку симптомів, що свідчать про подразнення стравоходу. Тому пацієнти повинні звертати особливу увагу на дотримання рекомендацій щодо дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарям слід бути уважними щодо симптомів, що свідчать про можливу реакцію з боку стравоходу, та інформувати пацієнтів про припинення прийому лікарського засобу та необхідність звернутися до лікаря при появі дисфагії, болю при ковтанні, болю за грудниною, появі печії чи посиленні печії. Хоча у контрольованих клінічних дослідженнях не спостерігалось збільшення ризику, при постмаркетинговому застосуванні пероральних бісфосфонатів були зафіксовані випадки виразок шлунка і дванадцятипалої кишки. Деякі з них були тяжкими та з ускладненнями. Оскільки (НПЗЗ) і бісфосфонати можуть викликати подразнення шлунково-кишкового тракту, необхідно з обережністю застосовувати НПЗЗ одночасно з лікарським засобом.

Остеонекроз щелепних кісток.

Остеонекроз щелепних кісток спостерігався дуже рідко під час постмаркетингового застосування у пацієнтів, які отримували лікарський засіб з приводу остеопорозу (див. розділ «Побічні реакції»).

Початок лікування або нового курсу лікування слід відстрочити для пацієнтів із незагоєними відкритими ушкодженнями м'яких тканин ротової порожнини.

Перед початком лікування пацієнтам зі супутніми факторами ризику рекомендується пройти стоматологічне обстеження з відповідним профілактичним втручанням та індивідуальною оцінкою співвідношення користі-ризиків.

Оцінюючи ризик виникнення остеонекрозу щелепних кісток у пацієнта, слід брати до уваги такі фактори ризику:

- Активність лікарського засобу, який пригнічує кісткову резорбцію (ризик вищий у разі застосування сполук з високою активністю), спосіб введення (ризик вищий при парентеральному введенні) і кумулятивна доза кістково-резорбційної терапії.
- Злоякісні новоутворення, супутні патологічні стани (зокрема, анемія, коагулопатії, 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.

Під час лікування усім пацієнтам слід дотримуватися 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, незагойні виразки або виділення. Під час лікування інвазивні стоматологічні втручання мають проводитися лише після ретельного розгляду: їх слід уникати під час і найближчим часом після застосування лікарського засобу.

План ведення пацієнтів, у яких розвинувся остеонекроз щелепних кісток, має бути розроблений в умовах тісної співпраці лікаря зі стоматологом або щелепно-лицьовим хірургом, який має досвід лікування остеонекрозу щелепних кісток. Слід розглянути питання про тимчасове переривання прийому лікарського засобу до покращення стану і зменшення супутніх факторів ризику.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу.

При застосуванні бісфосфонатів повідомлялось про остеонекроз зовнішнього слухового проходу, який виникав переважно у зв'язку з тривалою терапією. До 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 і у яких наявні симптоми з боку вуха, включаючи хронічні інфекції вуха.

Атипові переломи стегна.

Атиповий підвертельний та діафізарний перелом стегнової кістки відзначався при лікуванні бісфосфонатами, насамперед у пацієнтів, які протягом тривалого часу лікували остеопороз. Ці поперечні або короткі косі переломи можуть статися у будь-якому місці вздовж стегна – від трохи нижче малого вертлюга стегнової кістки до трохи вище надвиросткового підвищення. Ці переломи виникають після мінімальної травми або при відсутності травми, і деякі пацієнти відчують 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 двобічні, тому слід також оглянути інше стегно у пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами, у яких виник діафізарний перелом стегнової кістки. Також повідомлялось про погане загоєння цих переломів. Поки не закінчиться оцінка стану пацієнта, враховуючи індивідуальну оцінку користі та ризику, необхідно розглянути питання про припинення застосування бісфосфонатів пацієнтам із підозрюваними атиповими переломами стегнової кістки на цей час.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про біль у ділянці стегна, тазостегнового 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 відчують 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.

Через обмежений клінічний досвід не рекомендовано застосовувати лікарський засіб пацієнтам, у яких кліренс креатиніну становить менше 30 мл/хв (див. розділ «Фармакокінетика»).

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Лактоза.

У разі встановлення непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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. Лікарський засіб призначений для застосування лише жінкам у постменопаузі. Не слід застосовувати його жінкам репродуктивного віку. Немає належних даних щодо застосування ібандронової кислоти вагітним жінкам. У дослідженнях на щурах спостерігалася певна репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Лікарський засіб не слід застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає ібандронova кислота у грудне молоко. Дослідження у лактуючих щурів продемонстрували наявність низьких рівнів ібандронової кислоти у молоці після внутрішньовенного введення. Лікарський засіб не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність. Немає даних щодо впливу ібандронової кислоти у людини. У репродуктивних дослідженнях у щурів при пероральному прийомі ібандронova 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 лікарський засіб не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Для лікування остеопорозу рекомендована доза лікарського засобу – 1 таблетка 150 мг 1 раз на місяць, перорально. Таблетки слід приймати в один і той же день щомісячно. Лікарський засіб слід приймати після нічного голодування (щонайменше 6 годин) і за 60 хвилин до першого вживання їжі чи рідини (окрім води) в день (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), або інших пероральних лікарських засобів, чи добавок (включаючи кальцій).

Пацієнта слід проінформувати, що у випадку, якщо щомісячна доза лікарського засобу була пропущена, пацієнтові слід одразу, як тільки згадає, прийняти наступного ранку 1 таблетку по 150 мг, якщо тільки день прийому наступної запланованої дози не знаходиться у межах 7 днів. Наступні дози лікарського засобу пацієнту слід приймати у раніше встановлений день місяця. Якщо день прийому наступної запланованої дози знаходиться у межах 7 днів, то слід пропустити прийом і наступну дозу приймати у запланований день місяця і продовжувати приймати 1 таблетку на місяць у раніше встановлений день місяця. Не слід приймати 2 таблетки протягом одного тижня. Пацієнтам слід вживати достатню кількість кальцію та/чи вітаміну D у разі, якщо вживання з продуктами харчування є неадекватним (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Оптимальна тривалість лікування остеопорозу бісфосфонатами не встановлена. Питання про необхідність продовження лікування слід періодично переглядати для кожного пацієнта окремо, враховуючи користь і потенційний ризик від застосування лікарського засобу, зокрема

через 5 або більше років застосування лікарського засобу.

Спеціальні групи пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Через обмежений клінічний досвід лікарський засіб не рекомендується пацієнтам, у яких кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв (див. розділи «Фармакокінетика», «Особливості застосування»). Корекція дози не потрібна пацієнтам із легкою або помірною нирковою недостатністю, якщо кліренс креатиніну дорівнює або перевищує 30 мл/хв.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку (> 65 років). Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти. Немає відповідного досвіду застосування лікарського засобу дітям віком до 18 років.
Спосіб застосування

- Таблетки слід ковтати цілими і запивати 1 склянкою звичайної води (180-240 мл), сидячи чи стоячи у вертикальному положенні. Не слід вживати воду з високою концентрацією кальцію. Якщо існують побоювання щодо потенційно високих рівнів кальцію в питній воді (жорстка вода), рекомендується вживати бутильовану воду з низьким вмістом мінеральних речовин.
- Пацієнтам не слід лежати протягом 60 хвилин після прийому лікарського засобу.
- Запивати таблетки слід лише звичайною водою.
- Пацієнтам не слід розжовувати чи смоктати таблетку через можливість утворення виразок на слизовій ротоглотки.

Діти.

Застосування лікарського засобу у дітей віком до 18 років не вивчалось.

Передозування.

Специфічної інформації про лікування у випадках передозування лікарським засобом немає.

Симптоми. Згідно наявної інформації про бісфосфонати, може спостерігатися розвиток побічних реакцій з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (таких як шлункові розлади, диспепсія, езофагіт, гастрит, виразка) або гіпокальціємія.

Лікування. Для зв'язування лікарського засобу слід призначати молоко або антацидні засоби. Будь-які побічні реакції слід лікувати симптоматично. Через ризик подразнення стравоходу не слід викликати блювання. Пацієнтам необхідно знаходитись у вертикальному положенні.

Побічні реакції.

Резюме профілю з безпеки

Найбільш серйозними побічними реакціями, про які повідомлялося, є анафілактична реакція/шок, атипові переломи стегна, остеонекроз щелепних кісток, подразнення шлунково-кишкового тракту, запалення ока (див. «Опис окремих побічних реакцій» і розділ «Особливості застосування»).

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялось, були артралгія і грипоподібні симптоми. Ці симптоми зазвичай асоціювалися із першою дозою, загалом були короткотривалими, легкої або помірної тяжкості і зазвичай зникали після продовження лікування та не вимагали медикаментозного втручання (див. «Опис окремих побічних реакцій»).

Нижче наведений повний перелік відомих побічних реакцій.

Безпека лікування ібандроновою кислотою у дозі 2,5 мг на добу перорально вивчалася у 1251 пацієнта, які брали участь у 4 плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях, при цьому більшість пацієнтів брала участь в базовому трирічному дослідженні переломів (MF 4411).

У дворічному дослідженні в жінок у постменопаузальному періоді з остеопорозом (BM16549) загальний профіль безпеки був подібним для лікарського засобу у дозуванні 150 мг 1 раз на місяць та ібандронової кислоти у дозі 2,5 мг перорально щоденно. Загальна кількість пацієнток, у яких були зареєстровані побічні реакції, тобто побічні явища з можливим чи вірогідним зв'язком із досліджуваним препаратом, становила 22,7 % і 25 % при застосуванні лікарського засобу в дозуванні 150 мг 1 раз на місяць через 1 і 2 роки лікування відповідно. Більшість побічних реакцій не призводили до припинення лікування. Побічні реакції зазначені нижче згідно з термінологією медичного словника нормативно-правової діяльності (MedDRA) за класами систем органів та категоріями частоти. За частотою побічні реакції поділяються на дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі частот побічні реакції зазначені в порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, зареєстровані протягом III фази досліджень BM16549 та MF4411 у жінок у постменопаузальному періоді, які отримували ібандронову кислоту по 150 мг 1 раз на місяць або ібандронову кислоту у дозі 2,5 мг перорально щоденно та під час постмаркетингового застосування ібандронової кислоти:

З боку імунної системи: непоширені – загострення бронхіальної астми; рідко поширені – реакції гіперчутливості; дуже рідко поширені – анафілактична реакція/шок*†.

Порушення обміну речовин, метаболізму: непоширені – гіпокальціємія†.

З боку нервової системи: поширені – головний біль; непоширені – запаморочення.

З боку органів зору: рідко поширені – запалення ока*†.

З боку шлунково-кишкового тракту: поширені – езофагіт, гастрит, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, диспепсія, діарея, абдомінальний біль, нудота; непоширені – езофагіт, включаючи звирозкучування стравоходу чи стриктури і дисфазію, блювання, метеоризм; рідко поширені – дуоденіт.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені – висипання; рідко поширені – ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, кропив'янка; дуже рідко поширені – синдром Стівенса-Джонсона†, мультиформна еритема†, бульозний дерматит†.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: поширені – артралгія, міалгія, м'язово-скелетний біль, судоми у м'язах, м'язово-скелетна ригідність; непоширені – біль у спині; рідко поширені – атиповий підвертлюжний та діафізарний перелом стегнової кістки†; дуже рідко поширені – остеонекроз щелепних кісток*†.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу (побічна реакція, характерна для бісфосфонатів як класу)†; частота невідома – атипові переломи довгих кісток, крім стегнової кістки.

Загальні розлади та стан у місці введення: поширені – грипоподібне захворювання*; непоширені – слабкість.

*див. інформацію нижче.

†виявлені під час постмаркетингового застосування ібандронової кислоти.

Опис окремих побічних реакцій.

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту.

Пацієнти з попереднім анамнезом шлунково-кишкового захворювання, включаючи пацієнтів із пептичною виразкою без недавніх кровотеч чи госпіталізації і пацієнтів з диспепсією чи рефлюксом, контрольованим за допомогою медикаментозного лікування, були включені в дослідження із лікуванням 1 раз на місяць. У цих пацієнтів не було різниці в частоті побічних явищ з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при застосуванні лікарського засобу в дозі 150 мг 1 раз на місяць порівняно з дозою 2,5 мг/добу. *Грипоподібне захворювання.*

Грипоподібне захворювання включало такі симптоми: реакції чи симптоми гострої фази, у т.ч. міалгію, артралгію, гарячку, озноб, втомлюваність, нудоту, втрату апетиту та біль у кістках.

Остеонекроз щелепних кісток.

Зафіксовано випадки остеонекрозу щелепних кісток, переважно у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, які отримували лікування препаратами, що інгібують кісткову резорбцію, зокрема ібандронову кислоту (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 ібандренової кислоти повідомлялося про запальні порушення з боку очей: увеїт, епісклерит, склерит. У деяких випадках ці запальні порушення зникали лише після відміни ібандренової кислоти.

Анафілактична реакція/шок.

У пацієнтів, які отримували лікування внутрішньовенною ібандреновою кислотою, зафіксовано 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.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. По 1 таблетці у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ФАРМАТЕН СА

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дервенакіон 6, Палліні Аттика, 15351, Греція