

Состав

действующее вещество: ibandronic acid;

1 предварительно наполненный шприц (3 мл) содержит ибандроновой кислоты 3 мг в форме натрия ибандроната моногидрата 3,375 мг; концентрация ибандроновой кислоты в растворе для инъекций 1 мг / мл;

вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, натрия ацетат тригидрат, натрия хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачный, практически свободный от частиц бесцветный раствор в прозрачном бесцветном стеклянном шприце с поршнем, штоком поршня и колпачком, с иглой.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Кислота ибандроновая. Код АТХ M05B A06.

Фармакодинамика

Ибандроновая кислота - высокоактивный азотсодержащий биофосфонат, селективно действует на костную ткань и специфически подавляет активность остеокластов и не имеет прямого влияния на формирование костной ткани. Препарат не влияет на процесс пополнения пула остеокластов. У женщин в период менопаузы снижает повышенную скорость обновления костной ткани до уровня пременопаузы, что приводит к прогрессивному увеличению костной массы и снижению частоты переломов.

Ибандроновая кислота подавляет костную резорбцию. *In vivo* ибандроновая кислота предупреждает костную деструкцию, вызванную экспериментально блокадой функции половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей. У молодых (быстро растущих) крыс также наблюдалась резорбция костей, приводила к увеличению нормальной костной массы по сравнению с животными, которые не получали лечения.

Животные модели подтверждают, что ибандроновая кислота является высоко мощным ингибитором активности остеокластов. У крыс, растущих не

наблюдалось признаков нарушения минерализации даже при применении доз, превышающих более чем в 5000 раз дозу, необходимую для лечения остеопороза.

Ежедневная длительное применение и периодическое применение (через большие интервалы) в течение длительного времени у крыс, собак и обезьян ассоциировалось с образованием новой кости нормального качества с сохранением или повышенной механической силой даже при применении в токсическом диапазоне. Эффективность ежедневного и периодического введения ибандроновой кислоты с интервалом между дозами 9-10 недель была подтверждена в клиническом исследовании (MF 4411) с участием людей. В этом исследовании ибандроновая кислота продемонстрировала эффективность по предупреждению возникновения переломов.

В животных моделях ибандроновая кислота приводит к биохимическим изменениям, свидетельствующие о дозозависимое угнетение резорбции костной ткани, включая снижение уровня биохимических маркеров деградации костного коллагена в моче (таких как Дезоксипиридинолин, перекрестно сшитый N-телопептида коллагена I типа).

Ежедневная и периодическое применение (с интервалом между дозами 9-10 недель, поквартально) ибандроновой кислоты внутрь или внутривенно у женщин в период менопаузы приводило к биохимическим изменениям, свидетельствующие о дозозависимое угнетение костной резорбции.

Введение препарата Боневиста® приводит к снижению уровней сывороточного C-телопептида альфа-цепи коллагена типа I в течение 3-7 дней от начала лечения и к снижению уровня остеокальцина в течение 3 месяцев.

После прекращения лечения наблюдается возврат к патологическим уровням, которые наблюдались до начала лечения, повышенной костной резорбции, что связано с постменопаузальным остеопорозом.

Гистологический анализ образцов, полученных при биопсии кости через 2 и 3 года лечения женщин в постменопаузе Ибандроновой кислотой внутрь в дозе 2,5 мг ежедневно и внутривенно периодически в дозе 1 мг каждые 3 месяца, показал нормальное состояние костной ткани. Кроме того, не было обнаружено никаких свидетельств о недостаточности минерализации. Через 2 года лечения инъекциями препарата Боневиста® в дозе 3 мг наблюдалось ожидаемое снижение костного метаболизма, а также нормальное качество костной ткани и отсутствие дефектов минерализации.

Фармакокинетика

Первичное фармакологическое воздействие ибандроновой кислоты на кости не имеет прямого отношения к фактическим концентрациям ибандроновой кислоты в плазме крови, как продемонстрировано в различных исследованиях у животных и человека.

Плазменная концентрация ибандроновой кислоты возрастает пропорционально дозе после введения 0,5-6 мг.

Распределение

После первичной системной экспозиции ибандроновая кислота быстро связывается с костной тканью или выделяется с мочой. У человека очевиден конечный объем распределения составляет не менее 90 л и 40-50% от количества препарата, циркулирующего в крови, проникает в костную ткань и накапливается в ней. Связывание с белками плазмы около 85-87% (определено в условиях *in vitro* при применении ибандроновой кислоты в терапевтических концентрациях), следовательно, через замещение наблюдается низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Метаболизм

Нет данных о метаболизме ибандроновой кислоты у животных и человека.

Выведение

Ибандроновая кислота выводится из кровеносного русла путем костной абсорбции (40-50% у женщин в постменопаузе), остальное выводится в неизменном виде почками.

Диапазон очевидного периода полувыведения широкий и колеблется в пределах 10-72 часов. Поскольку рассчитанные значения в значительной степени зависят от продолжительности исследования, дозы, чувствительности метода анализа, конечный период полувыведения, вероятно, существенно длиннее, как и в других бисфосфонатов. Начальный уровень препарата в плазме крови быстро снижается и достигает 10% от максимального значения в течение 3 и 8 часов после введения или перорального применения соответственно.

Общий клиренс ибандроновой кислоты низкий и в среднем составляет 84-160 мл / мин. Почечный клиренс (около 60 мл / мин у здоровых женщин в период постменопаузы) составляет 50-60% от общего клиренса и зависит от клиренса креатинина. Разница между очевидным, общим и почечным клиренсом отражает поглощения препарата костной тканью.

Пути секреции, вероятно, не включают известные кислотную и основную системы транспортировки, привлеченные в выделении других действующих веществ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Кроме того, ибандроновая кислота не подавляет основные печеночные изоферменты P450 в человека и не индуцирует систему цитохрома P450 у крыс.

Фармакокинетика в особых случаях

Пол

Показатели фармакокинетики ибандроновой кислоты не зависят от пола.

Раса

Нет данных о клинически значимых межэтнических различиях между пациентами монголоидной и европеоидной расы относительно распределения ибандроновой кислоты. Об пациентов негроидной расы данных недостаточно.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс ибандроновой кислоты у пациентов с разной стадией почечной недостаточности линейно зависит от клиренса креатинина. Больным с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≥ 30 мл / мин) дозу препарата корректировать не нужно.

У лиц с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл / мин), получавших Ибандроновая кислоту внутрь в дозе 10 мг в течение 21 дня, концентрация в плазме крови была в 2-3 раза выше, чем у лиц с нормальной функцией почек, и общий клиренс ибандроновой кислоты составлял 44 мл / мин. После введения 0,5 мг ибандроновой кислоты общий, почечный и непочечный клиренсы снижались на 67%, 77% и 50% соответственно у лиц с тяжелой почечной недостаточностью, но снижение переносимости препарата вследствие роста экспозиции не наблюдалось.

Из-за ограниченного клинический опыт применения препарата Боневиста® Не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»). Фармакокинетика ибандроновой кислоты у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности оценивалась лишь у небольшого количества пациентов, находившихся на гемодиализе, поэтому фармакокинетика ибандроновой кислоты у пациентов, не находящихся на диализе, неизвестна. Из-за ограниченности данных Ибандроновая кислоту не следует применять пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»)

Нет данных о фармакокинетике ибандроновой кислоты у пациентов с печеночной недостаточностью. Печень не берет значительного участия в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, а выводится почками и путем поглощения костной тканью. Таким образом в больным с печеночной недостаточностью коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста (см. Раздел «Способ применения и дозы»)

Изучены фармакокинетические параметры при многомерном анализе не зависят от возраста. Поскольку функция почек с возрастом, это единственный фактор, который следует принимать во внимание (см. «Пациенты с почечной недостаточностью»).

Дети (см. Раздел «Способ применения и дозы»)

Нет данных по применению препарата Боневиста® детям.

Показания

Лечение остеопороза у женщин в постменопаузальный период с повышенным риском переломов. Продемонстрировано снижение риска вертебральных переломов, эффективность по предотвращению переломов шейки бедра не установлены.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата (см. Раздел «Состав»).
- Гипокальциемия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Метаболические взаимодействия не считаются достоверными, поскольку ибандроновая кислота не подавляет основные печеночные изоферменты P450 у человека, но и не индуцируют систему цитохрома P450 у крыс (см. Раздел «Фармакокинетика»). Выводится ибандроновая кислота путем почечной экскреции и не подлжит процессам биотрансформации.

Особенности применения

Ошибки введения

Необходимо соблюдать осторожность и избегать введения препарата Боневиста® внутриартериально или в околовенозное пространство, поскольку это может привести к повреждению тканей.

Гипокальциемия

Применение препарата Боневиста®, как и применение других бисфосфонатов, вводимых внутривенно, может привести к временному снижению сывороточных уровней кальция. До начала лечения препаратом Боневиста® нужно откорректировать существующую гипокальциемию. Все другие нарушения метаболизма костной ткани и минерального обмена веществ также следует эффективно лечить. Следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D, поскольку это важно для всех пациентов.

Анафилактическая реакция / шок

У пациентов, получавших лечение Ибандроновой кислотой внутривенно, наблюдались случаи анафилактической реакции / шока, в т.ч. с летальным исходом.

Во время введения препарата должны быть легкодоступными средства соответствующей медицинской помощи и мониторинга. При возникновении анафилактической или другой тяжелой реакции гиперчувствительности / аллергической реакции следует немедленно прекратить инъекцию и начать соответствующее лечение.

Почечная недостаточность

Пациентам с сопутствующими заболеваниями или тем, кто применяет лекарственные средства, которые могут неблагоприятно влиять на почки, в период лечения следует регулярно проходить обследование в соответствии с надлежащей медицинской практикой.

Из-за ограниченного клинического опыта инъекции препарата Боневиста® не рекомендованы пациентам, у которых уровень креатинина в сыворотке крови превышает 200 мкмоль / л (2,3 мг / дл) или клиренс креатинина ниже 30 мл / мин (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»).

Сердечная недостаточность

Пациентам с риском развития сердечной недостаточности следует избегать чрезмерной гидратации.

Остеонекроз челюстных костей

Остеонекроз челюстных костей наблюдался очень редко во время постмаркетингового применения у пациентов, получавших препарат Боневиста® по поводу остеопороза (см. Раздел «Побочные реакции»).

Начало лечения или нового курса лечения следует отсрочить для пациентов с незажившими открытыми повреждениями мягких тканей ротовой полости.

Перед началом лечения Боневиста® пациентам с сопутствующими факторами риска рекомендуется стоматологическое обследование с соответствующим профилактическим вмешательством и индивидуальной оценке соотношения пользы-риска.

Оценивая риск возникновения остеонекроза челюстных костей у пациента, следует принимать во внимание следующие факторы риска:

Активность лекарственного средства, который подавляет костную резорбцию (риск выше в случае применения соединений с высокой активностью); способ введения (риск выше при парентеральном введении) и кумулятивная доза костно-резорбционной терапии.

Злокачественные новообразования, сопутствующие патологические состояния (в частности анемия, коагулопатии, инфекция), табакокурения.

Сопутствующее лечение: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия области головы и шеи.

Ненадлежащая гигиена полости рта, заболевания периодонта, плохо подобранные зубные протезы, заболевания зубов в анамнезе, инвазивные стоматологические вмешательства, например удаление зубов.

Во время лечения Боневиста® всем пациентам следует соблюдать надлежащей гигиены полости рта, проходить регулярные осмотры у стоматолога и немедленно сообщать о любых симптомах со стороны ротовой полости, такие как подвижность зубов, боль или отек, незаживающие язвы или выделения. Во время лечения инвазивные стоматологические вмешательства нужно проводить только после тщательного рассмотрения: их следует избегать во время и в ближайшее время после применения препарата Боневиста®.

План ведения пациентов, у которых развился остеонекроз челюстных костей, должен быть разработан в условиях тесного сотрудничества врача со стоматологом или челюстно-лицевым хирургом, опытным в лечении остеонекроза челюстных костей. Следует рассмотреть вопрос о временном прерывании лечения Боневиста® к улучшению состояния и уменьшению сопутствующих факторов риска.

Остеонекроз наружного слухового прохода

При применении бисфосфонатов сообщали о остеонекрозе наружного слухового прохода, преимущественно в связи с длительной терапией. К факторам риска возникновения остеонекроза наружного слухового прохода принадлежат применения стероидных гормонов и химиотерапии и / или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Вероятность возникновения остеонекроза наружного слухового прохода следует учитывать у пациентов, получающих бисфосфонаты и у которых имеются симптомы со стороны уха, включая хронические инфекции уха.

Атипичные переломы бедра

Атипичный подвертлюжный и диафизарный переломы бедренной кости отмечались при лечении бисфосфонатами, в первую очередь, у пациентов, получавших длительное лечение остеопороза. Эти поясничные или короткие косые переломы могут произойти в любом месте вдоль бедра - от чуть ниже малого вертела бедренной кости до чуть выше надмыщелковый повышение. Эти переломы возникают после минимальной травмы или при отсутствии травмы, и некоторые пациент испытывают боль в области бедра или паховая боль, часто ассоциируется с характерными чертами стрессового перелома, в течение от нескольких недель до нескольких месяцев, прежде чем перелом проявится в виде полного перелома бедренной кости.

Переломы часто были двусторонними, поэтому следует осмотреть другое бедро у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами и в которых возник диафизарный перелом бедренной кости. Также сообщалось о плохом заживления этих переломов. Вопрос о прекращении применения бисфосфонатов пациентам с подозреваемыми атипичными переломами бедренной кости необходимо рассмотреть до завершения оценки состояния пациента, учитывая индивидуальную оценку пользы и риска.

Во время лечения бисфосфонатами пациентам следует рекомендовать сообщать о боли в области бедра, тазобедренного сустава или о паховая боль; все пациенты с симптомами должны быть обследованы относительно неполного перелома бедренной кости.

Натрий не входит в состав препарата Боневиста®.

Утилизация неиспользованного препарата и препарата с истекшим сроком годности поступления лекарственного средства во внешнюю среду необходимо свести к минимуму. Препарат не следует выбрасывать в сточные воды и бытовые отходы. Для утилизации необходимо использовать так называемую «систему

сбора отходов» при наличии таковой.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Учитывая особенности фармакодинамики, фармакокинетический профиль и известные побочные реакции, ожидается, что Боневиста® не имеет или имеет незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Вагітність

Препарат Боневіста призначений до застосування лише жінкам у постменопаузі. Препарат не слід застосовувати 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. Препарат Боневіста не слід застосовувати у період вагітності.

Годування грудью

Невідомо, чи проникає ібандроновая кислота у грудне молоко. Дослідження у лактуючих щурів продемонстрували наявність низьких рівнів ібандронової кислоти у молоці після внутрішньовенного введення. Препарат Боневіста не слід застосовувати у період годування грудью.

Способ применения и дозы

Дозировка

Рекомендуемая доза ибандроновой кислоты составляет 3 мг в виде внутривенной инъекции продолжительностью 15-30 секунд, каждые 3 месяца. Препарат предназначен только для внутривенного введения (см. «Особенности применения»).

Пациентам необходимо дополнительно принимать кальций и витамин D (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если плановую дозу пропущено, инъекцию препарата следует сделать сразу, как только это будет возможно. В дальнейшем инъекции нужно делать каждые 3

месяца с момента последнего введения препарата.

Оптимальная продолжительность лечения остеопороза бисфосфонатами не установлена. Следует периодически пересматривать вопрос о необходимости продолжения лечения с учетом пользы и потенциального риска применения препарата БонеВиста для каждого пациента отдельно, особенно после 5 или более лет применения препарата.

Специальные группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Инъекции препарата БонеВиста не рекомендованы пациентам, у которых уровень креатинина в сыворотке крови превышает 200 мкмоль / л (2,3 мг / дл) или клиренс креатинина (определенный или рассчитанный) ниже 30 мл / мин, поскольку данные клинических исследований, в том числе в этой группе пациентов, ограничены (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетика»).

Коррекция дозы не требуется пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью, сывороточный уровень креатинина в которых равна или ниже 200 мкмоль / л (2,3 мг / дл) или если клиренс креатинина (определенный или рассчитанный) равна или превышает 30 мл / мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

Коррекция дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Нет соответствующего опыта по применению препарата БонеВиста детям до 18 лет. Препарат БонеВиста не изучали в возрасте до 18 лет (см. Раздел «Фармакологические», «Фармакокинетика»).

Передозировка

Специфической информации о лечении передозировки препаратом БонеВиста нет.

Учитывая имеющиеся знания о бисфосфонатах, передозировка при внутривенном введении может привести к гипокальциемии, гипофосфатемии и

гипомагниемии. Клинически значимые снижение сывороточных уровней кальция, фосфора и магния следует корректировать введением кальция глюконата, фосфата калия или натрия и сульфата магния соответственно.

Побочные реакции

Резюме профиля по безопасности

Наиболее серьезными побочными реакциями, о которых сообщалось, являются анафилактические реакции / шок, атипичные переломы бедра, остеонекроз челюстных костей, воспаление глаз (см. «Описание отдельных побочных реакций» и «Особенности применения»).

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось, были артралгия и гриппоподобные симптомы. Эти симптомы обычно ассоциировались с первой дозой, в общем были кратковременными, легкой или средней тяжести и, как правило, исчезали после продолжения лечения и не требовали медикаментозного вмешательства (см. «Описание отдельных побочных реакций»).

Ниже приведен полный перечень известных побочных реакций.

Безопасность лечения ибандроновой кислотой в дозе 2,5 мг в сутки внутрь изучалась в 1251 пациента, которые принимали участие в 4 плацебо-контролируемых клинических исследованиях, при этом большинство пациентов были участниками базового трехлетнего исследования переломов (MF 4411).

В базовом двухлетнем исследовании у женщин в постменопаузальный период с остеопорозом (BM16550) общий профиль безопасности был подобным для препарата Боневиста® в виде внутривенных инъекций по 3 мг каждые 3 месяца и ибандроновой кислоты в дозе 2,5 мг перорально ежедневно. Общее количество пациентов, у которых возникла побочная реакция, составила соответственно 26,0% и 28,6% после одного и двух лет применения препарата Боневиста® в виде внутривенных инъекций по 3 мг каждые 3 месяца. В большинстве случаев побочные реакции не приводили к прекращению лечения.

Побочные реакции указано ниже согласно терминологии Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности MedDRA по классам систем органов и категориям частоты. По частоте побочные реакции делятся на очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть рассчитана по имеющимся данным). В каждой группе частот побочные реакции указано в порядке убывания тяжести.

Побочные реакции, которые были зарегистрированы в течение III фазы исследований VM16550 и MF4411 у женщин в постменопаузальный период, получавших препарат Боневиста® в виде внутривенных инъекций по 3 мг каждые 3 месяца или Ибандроновая кислота в дозе 2,5 мг перорально ежедневно и во время постмаркетингового применения.

Со стороны иммунной системы: редко - обострение астмы редко - реакции гиперчувствительности, очень редко - анафилактические реакции / шок * †.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны органов зрения: редко - воспаление глаза * †.

Сосудистые расстройства: иногда - флебит / тромбофлебит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - гастрит, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота, запор.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь, редко - ангионевротический отек, опухание / отек лица, крапивница очень редко - синдром Стивенса-Джонсона †, мультиформная эритема †, буллезный дерматит †.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: часто - артралгия, миалгия, мышечно-скелетные боли, боли в спине иногда - боль в костях редко - атипичный подвертлюжный и диафизарный переломы бедренной кости †; очень редко - остеонекроз челюстных костей * †. Остеонекроз наружного слухового прохода (побочная реакция, характерная для бисфосфонатов как класса) †. Остеоартрит, нарушение функций суставов.

Общие нарушения и состояние в месте введения: часто - гриппоподобное заболевания * усталость; иногда - реакции в месте введения, астения.

* См. ниже.

† Обнаруженные во время постмаркетингового применения.

Описание отдельных побочных реакций

Гриппоподобные заболевания

Гриппоподобное заболевание включало такие симптомы, как реакции или симптомы острой фазы, в т.ч. миалгия, артралгия, лихорадка, озноб, усталость, тошноту, потерю аппетита и боль в костях.

Остеонекроз челюстных костей

Сообщалось о случаях остеонекроза челюстных костей, преимущественно у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих лечение препаратами, которые ингибируют костную резорбцию, в частности Ибандроновая кислотой (см. Раздел «Особенности применения»). Сообщалось о случаях остеонекроза челюстных костей при постмаркетингового применения ибандроновой кислоты.

Воспаление глаза

При применении ибандроновой кислоты сообщалось о воспалительных нарушениях со стороны глаз: увеит, эписклерит, склерит. В некоторых случаях эти воспалительные нарушения исчезали только после отмены бисфосфонатов.

Анафилактическая реакция / шок

У пациентов, получавших лечение внутривенной ибандроновой кислотой, наблюдались случаи анафилактической реакции / шока, в том числе летальные.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 3 мл в предварительно наполненном шприце, по 1 предварительно наполненному шприцу в комплекте с иглой в контурной ячейковой упаковке, по 1 контурной ячейковой упаковке в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Синтон Хиспания, С.Л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ул. К / Кастелло, по1, Сант Бой где Льобрегат, Барселона, 08830, Испания.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).