

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БОНВІВА®
(BONVIVA®)

Склад:

діюча речовина: ibandronic acid;

1 таблетка містить 150 мг ібандронової кислоти у формі 168,75 мг натрію ібандронату моногідрату;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; повідон K25; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; кислота стеаринова 95; кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: Опадрай 00A28646 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк), макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки подовженої форми, білого чи майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з одного боку таблетки гравіювання BNVA, з іншого – 150.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Кислота ібандронова.

Код АТХ M05B A06.

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. Препарат 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 у порівнянні з тваринами, які не отримували лікування.

Тваринні моделі підтверджують, що ібандронова кислота є високо-потужним інгібітором активності остеокластів. У щурів, які зростають, не спостерігалася ознак порушення мінералізації навіть при застосуванні у дозах, що перевищують більше ніж у 5 000 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 в клінічному дослідженні (MF 4411) за участю людей, у ході яких ібандронова кислота продемонструвала ефективність щодо попередження виникнення переломів.

В 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).

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

біохімічних маркерів кісткової резорбції.

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 в 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 хв-2 год (в середньому 1 година) при прийомі натщесерце, абсолютна біодоступність становить близько 0,6%. Всмоктування погіршується при одночасному прийомі з їжею чи питтям (крім звичайної води). Біодоступність зменшується приблизно на 90% при вживанні звичайного сніданку порівняно з біодоступністю при прийомі препарату натщесерце. Не спостерігається значного зменшення біодоступності, якщо ібандронова кислота приймалась за 60 хвилин до першого прийому їжі. При вживанні їжі чи напоїв менш ніж через 60 хвилин після прийому ібандронової кислоти, приріст як біодоступності, так і мінеральної щільності кісткової тканини зменшується.

Розподіл.

Після першого системного розподілу 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 препарату, що циркулює у крові, проникає у кісткову тканину і накопичується в ній. З білками плазми зв'язується близько 85-87 % (визначено в умовах *in vitro* при застосуванні ібандронової кислоти в терапевтичних концентраціях), отже, через заміщення спостерігається низький потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Метаболізм.

Немає даних про метаболізм ібандронової кислоти у тварин і людини.

Виведення.

Ібандронова кислота елімінується з кровоносного русла шляхом кісткової абсорбції (приблизно 40-50 % у жінок в постменопаузальному періоді), решта виводиться у незмінену вигляді нирками. Та частина ібандронової 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 препарату у плазмі крові швидко знижуються і досягають 10 % від максимального значення протягом 3 годині 8 годин після внутрішньовенного введення або перорального застосування відповідно.

Загальний кліренс ібандронової кислоти – низький та в середньому становить 84-160 мл/хв. Нирковий кліренс (близько 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 препарату кістковою тканиною.

Шляхи секреції, ймовірно, не включають відомі кислотну і основну системи транспортування, залучені у виділення інших діючих речовин. Крім того, ібандронова кислота не пригнічує основні печінкові ізоферменти P450 у людини і не індукуює систему цитохрому P450 у щурів.

Фармакокінетика в особливих випадках.

Стать.

Біодоступність і показники фармакокінетики ібандронової кислоти не залежать від статі.

Раса.

Немає даних про клінічно значиму 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 препарату коригувати не потрібно, як відображено у дослідженні BM 16549, де більшість пацієнтів була із легкою та помірною нирковою недостатністю.

У осіб з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв), які отримували ібандронову

кислоту перорально у дозі 10 мг протягом 21 днів, концентрація у плазмі крові була в 2-3 рази вищою ніж у осіб з 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 у осіб з тяжкою нирковою недостатністю, але зниження переносимості препарату внаслідок зростання експозиції не спостерігалось. Через обмежений клінічний досвід застосування препарату Бонвіва® не рекомендовано пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). 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 з 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 препарату 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 препарату Бонвіва® у дітей.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ібандронової кислоти чи до будь-якого іншого компонента препарату (див. розділ «Склад»).

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 у присутності їжі. Зокрема, продукти харчування, що містять кальцій, в тому числі молоко, та інші полівалентні катіони (алюміній, магній, залізо) можуть порушувати всмоктування препарату Бонвіва®, що співпадає з результатами, отриманими у дослідженнях на тваринах. Тому препарат Бонвіва® слід приймати після нічного голодування (щонайменше 6 годин) і продовжувати бути натще 1 годину після прийому препарату Бонвіва® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Метаболічні взаємодії не вважаються вірогідними, оскільки ібандронова кислота не пригнічує основні печінкові ізоферменти P450 у людини та не індукуює систему печінкового цитохрому P450 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 препарату Бонвіва®. Тому пацієнтам не слід приймати інші лікарські засоби щонайменше протягом 6 годин до прийому препарату Бонвіва® і протягом 1 години після прийому препарату Бонвіва®.

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 препаратом Бонвіва® (див. розділ «Особливості застосування»).

H₂-блокатори і інгібітори протонного насоса

В дослідженні BM16549 за участю 1500 пацієнтів проводилось порівняння режимів дозування ібандронової кислоти (щоденно і один раз на місяць); при цьому 14% пацієнтів і 18% пацієнтів також отримували блокатори H₂-гістамінових рецепторів або інгібітори протонного насоса через один і два роки відповідно. Частота явищ з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, що отримували препарат Бонвіва® 150 мг 1 раз на місяць, була такою ж, як і у пацієнтів, що отримували ібандронову кислоту 2,5 мг щоденно.

В дослідженні за участю здорових добровольців (чоловіків) і жінок в постменопаузі ранітидин при внутрішньовенному введенні збільшував біодоступність ібандронової кислоти приблизно на 20%, можливо за рахунок зменшення кислотності шлункового соку. Однак оскільки це підвищення знаходиться в межах норм біодоступності ібандронової кислоти, корекція дози препарату Бонвіва® при одночасному прийомі з блокаторами H₂-рецепторів чи іншими препаратами, що підвищують рівень кислотності шлункового соку, не потрібна.

Особливості застосування.

Гіпокальціємія

До початку лікування препаратом Бонвіва® потрібно відкоригувати гіпокальціємію. Всі інші порушення метаболізму кісткової тканини та мінерального обміну речовин також слід ефективно лікувати. Слід вживати 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 препарату Бонвіва® 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 чи з подальшим розвитком стриктури чи перфорації. Ризик розвитку тяжких побічних реакцій з боку стравоходу вищий у пацієнтів, які не виконують рекомендації щодо дозування і/чи 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 препарату Бонвіва® та необхідність звернутися до лікаря при появі дисфагії, болю при ковтанні, болю за грудниною, появі печії чи погіршенні печії. Хоча в контрольованих клінічних дослідженнях не спостерігалось збільшення ризику, при пост-маркетинговому застосуванні пероральних бісфосфонатів були повідомлені випадки виразок шлунка і дванадцятипалої кишки. Деякі з них були тяжкими та з ускладненнями.

Оскільки нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і бісфосфонати можуть викликати подразнення шлунково-кишкового тракту, необхідно з обережністю застосовувати НПЗЗ одночасно з препаратом Бонвіва®.

Остеонекроз щелепних кісток

При застосуванні бісфосфонатів зареєстровані випадки остеонекрозу щелепних кісток, що зазвичай відмічався під час видалення зуба та/або у зв'язку з місцевими інфекціями (у тому числі остеомієлітом) у пацієнтів з раком, які отримували лікування, включаючи, в першу чергу, внутрішньовенне введення бісфосфонатів. Багато хто з цих пацієнтів також отримував хіміотерапію і кортикостероїди. Остеонекроз щелепних кісток відмічався також у пацієнтів з остеопорозом, які приймали бісфосфонати перорально. У пацієнтів із супутніми факторами ризику (такими як онкологічні захворювання, хіміотерапія, променева терапія, застосування кортикостероїдів, неналежна гігієна ротової порожнини) до початку лікування бісфосфонатами слід розглянути питання про стоматологічне обстеження з відповідним профілактичним втручанням.

У період лікування таким пацієнтам слід по можливості уникати інвазійних стоматологічних процедур. У пацієнтів, у яких на тлі застосування бісфосфонатів розвинувся остеонекроз щелепних кісток, стоматологічне хірургічне втручання може призвести до ускладнення його перебігу. Немає даних щодо того, чи припинення застосування бісфосфонатів у пацієнтів, які потребують стоматологічного втручання, знижує ризик розвитку остеонекрозу щелепних кісток. У кожному випадку при прийнятті клінічного рішення лікарю слід взяти до уваги план лікування з урахуванням індивідуальної оцінки співвідношення користі/ризиків.

Атипові переломи стегна

Атиповий підвертільний та діафізарний переломи стегнової кістки відмічались при лікуванні бісфосфонатами, в першу чергу, у пацієнтів, які отримували тривале лікування остеопорозу. Ці поперекові або короткі косі переломи можуть статися в будь-якому місці вздовж стегна – від трохи нижче малого вертлюга стегнової кістки до трохи вище надвиштового підвищення. Ці переломи виникають після мінімальної травми або при 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 були двосторонніми, 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. 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, тазостегнового суглоба або про паховий біль; всі пацієнти з такими симптомами повинні бути обстежені щодо неповного перелому стегнової кістки.

Ниркова недостатність

Через обмежений клінічний досвід препарат Бонвіва® не рекомендується пацієнтам, у яких кліренс креатиніну становить менше 30 мл/хв (див. розділ «Фармакокінетика»).

Непереносимість галактози

Препарат містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами галактозної непереносимості, дефіцитом лактази Лаппа або з глюкозо-галактозною мальабсорбцією не повинні приймати цей препарат. *Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності:* н а дх о д ж е н н я л і к а р с ь к о г о з а с о б у у з о в н і ш н ь о с е р е д о в и щ е н о б x о д и м о з в е с т и д о м і н і м у м у . Л і к а р с ь к и й з а с і б н е с л і д в и к и д а т и у с т і ч н і в о д и і п о б у т о в і в і д х о д и . Д л я у т и л і з а ц і ї н о б x o д и м о в и k o p и c t o в y в a t и т a k з в a н y «cиcтeмy збopу в і d x o d і в » п р и н a я в н o c т і т a k o ї .

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат Бонвіва® 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 Бонвіва® не слід застосовувати під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає ібандренова кислота у грудне молоко. Дослідження у лактуючих щурів продемонстрували наявність низьких рівнів ібандронової кислоти у молоці після внутрішньовенного введення. Препарат Бонвіва® не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність

Немає даних щодо впливу ібандронової кислоти у людини. У репродуктивних дослідженнях у щурів при пероральному прийомі ібандронова кислота знижувала фертильність при застосуванні у високих добових доз.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
З огляду на особливості фармакодинаміки, фармакокінетичний профіль і повідомлені побічні реакції, очікується, що Бонвіва® не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Для лікування остеопорозу рекомендована доза препарату Бонвіва® – 1 таблетка 150 мг 1 раз на місяць перорально. Таблетки слід приймати в один і той же день щомісячно.

Препарат Бонвіва® слід приймати після нічного голодування (щонайменше 6 годин) і за 60 хв до першого прийому їжі чи рідини (окрім води) в день (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), чи інших пероральних лікарських засобів, чи добавок (включаючи кальцій).

Пацієнта слід проінформувати, що у випадку, якщо щомісячна доза препарату була пропущена, пацієнтові слід одразу, як тільки згадає, прийняти наступного ранку одну таблетку 150 мг препарату Бонвіва®, якщо тільки день прийому наступної запланованої дози не знаходиться у межах 7 днів. Наступні дози препарату 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 «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 препарату Бонвіва®, зокрема через 5 або більше років застосування препарату.

Спеціальні групи пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Через обмежений клінічний досвід препарат Бонвіва® не рекомендується пацієнтам, у яких кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Корекція дози не потрібна пацієнтам з 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 щодо застосування препарату Бонвіва® дітям віком до 18 років. Застосування препарату Бонвіва® у дітей віком до 18 років не вивчалось (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

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

Діти.

Немає відповідного досвіду щодо застосування препарату Бонвіва® дітям віком до 18 років. Препарат Бонвіва® не вивчався у дітей віком до 18 років (див. розділ «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика»).

Передозування.

Специфічної інформації про лікування передозування препаратом Бонвіва® немає.

Проте, з огляду на наявні знання про бісфосфонати, може спостерігатися розвиток побічних реакцій з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (таких як шлункові розлади, диспепсія, езофагіт, гастрит, виразка) чи гіпокальціємія. Для зв'язування препарату Бонвіва® слід призначати молоко чи антацидні засоби, і 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»).

Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомлялось, були артралгія і грипоподібні симптоми. Ці симптоми зазвичай асоціювалися із першою дозою, загалом були короткотривалими, легкі або помірної тяжкості і, як правило, 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 1 251 пацієнта, які приймали участь у 4 плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях, при цьому більшість пацієнтів брала участь в базовому трирічному дослідженні переломів (MF 4411).

В дворічному дослідженні у жінок в постменопаузальному періоді з остеопорозом (BM16549) загальний профіль безпеки був подібним для препарату Бонвіва® по 150 мг один раз на місяць і ібандронової кислоти у дозі 2,5 мг перорально щоденно. Загальна кількість пацієнок, у яких були зареєстровані побічні реакції, тобто побічні явища з можливим чи вірогідним зв'язком з досліджуваним препаратом, склала 22,7 % і 25 % при застосуванні препарату Бонвіва® 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 ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), 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, що були зареєстровані протягом III фази досліджень BM16549 та MF4411 у жінок в постменопаузальному періоді, які отримували препарат Бонвіва® по 150 мг один раз на місяць або ібандронову кислоту у дозі 2,5 мг перорально щоденно та під час постмаркетингового застосування.

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

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

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

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

Порушення 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†.

Порушення 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 підвертільний та діафізарний переломи стегнової кістки†; дуже рідко поширені – остеонекроз щелепних кісток*†.

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

*див. інформацію нижче.

†виявлені під час постмаркетингового застосування.

Опис окремих побічних реакцій

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту

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

Грипоподібне захворювання

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

Остеонекроз щелепних кісток

Про остеонекроз щелепних кісток повідомлялось у пацієнтів, які отримували бісфосфонати. Більшість повідомлень стосувалась пацієнтів із онкологічними новоутвореннями, але випадки остеонекрозу щелепних кісток були також зареєстровані серед пацієнтів, які отримували лікування остеопорозу. Остеонекроз щелепних кісток, як правило, пов'язаний з видаленням зубів та/або наявністю місцевої інфекції (включаючи остеомієліт). Діагноз онкологічного новоутворення, хіміотерапія, променева терапія, застосування кортикостероїдів, неналежна гігієна ротової порожнини також вважаються факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Запалення ока

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

Анафілактична реакція/шок

У пацієнтів, які отримували лікування внутрішньовенною ібандроновою кислотою, повідомлялися випадки анафілактичної реакції/шоку, у т.ч. з летальними випадками.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °C.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 1, № 3 у блістері у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Грензахерштрассе 124, CH-4070 Базель, Швейцарія