МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005866-061016
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Биносто

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Биносто.

Международное непатентованное название: алендроновая кислота.

Лекарственная форма: таблетки шипучие.

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: натрия алендроната тригидрат (микронизированный) (в пересчете на алендроновую кислоту) – 91,37 (70,0) мг.

Вспомогательные вещества: натрия цитрат безводный – 1900,00 мг, лимонная кислота безводная – 839,63 мг, натрия гидрокарбонат – 751,00 мг, натрия карбонат безводный – 430,00 мг, ароматизатор клубничный – 30,00 мг, ацесульфам калия – 4,00 мг, сукралоза – 4,00 мг.

Описание

Круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями с клубничным запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Костной резорбции ингибитор - бисфосфонат.

Код АТХ: M05BA04

Фармакологические свойства

Действующее вещество препарата Биносто - натрия алендроната тригидрат является бисфосфонатом, который ингибирует резорбцию костной ткани, обусловленную остеокластами, не оказывая при этом прямого влияния на процесс образования новой костной ткани.

В доклинических исследованиях показано, что алендронат преимущественно локализуется в зонах активной резорбции костной ткани. Алендронат подавляет активность остеокластов, но не влияет на их накопление и

прикрепление. Во время лечения алендронатом формируется нормальная костная ткань.

В основе токсического действия на пищевод при лечении алендронатом лежит множество факторов, в том числе основным является локальное раздражение слизистой оболочки пищевода под воздействием кристаллов вещества (таблеточный эзофагит). В качестве сопутствующего фактора может выступать кислотный гастроэзофагеальный рефлюкс, в связи с чем, ослабление кислотного воздействия является основным способом лечения при эзофагите, обусловленном приемом алендроната.

В разделе «Побочное действие» можно ознакомиться с данными пострегистрационных исследований препарата в США.

Лечение остеопороза в постменопаузе

Остеопороз определяется как снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвоночника или бедра на 2,5 стандартных отклонения (SD) по сравнению со средним значением в популяции молодых людей или как наличие в анамнезе патологического перелома вне зависимости от МПКТ.

В ходе однолетнего многоцентрового исследования постменопаузальных женщин с остеопорозом показана терапевтическая эквивалентность употребления алендроната в дозе 70 мг один раз в неделю (n=519) и алендроната в дозе 10 мг один раз в сутки (n=370).

В группе, принимавшей алендронат в дозе 70 мг один раз в неделю, среднее увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника в течение года составило 5,1% по отношению к исходным значениям (95% ДИ: 4,8, 5,4%), а в группе, принимавшей по 10 мг в сутки, увеличение составило 5,4% (95% ДИ: 5,0, 5,8%). Среднее увеличение МПКТ в шейке бедра составило 2,3% и 2,9%, а для всей бедренной кости – 2,9% и 3,1% у пациентов, принимавших 70 мг алендроната один раз в неделю или 10 мг один раз в сутки соответственно. Обе группы лечения также были сопоставимы друг с другом по значениям МПКТ в других участках скелета.

Влияние алендроната на костную массу и частоту переломов у женщин после менопаузы изучалось в двух клинических исследованиях начальной эффективности одинакового дизайна (n=994), а также в исследовании терапии переломов (FIT: n=6459).

В исследованиях начальной эффективности увеличение средней МПКТ при приеме алендроната в дозе 10 мг в сутки по сравнению с плацебо через три года составило 8,8% для позвоночника, 5,9% для шейки бедра и 7,8% для вертела. Общая МПКТ тела также значительно увеличилась. В группе, получавшей лечение алендронатом, доля пациентов, испытавших один или более переломов позвоночника, сократилась на 48% по сравнению с группой плацебо (в группе алендроната 3,2% по сравнению с 6,2% в группе плацебо). Во время двухлетнего периода продления этих исследований значения МПКТ позвоночника и вертела продолжали увеличиваться, а значения МПКТ шейки бедра и всего тела оставались неизменными.

Исследование терапии переломов FIT состояло из двух плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых пациенты принимали алендронат ежедневно (5 мг ежедневно в течение двух лет, затем в течение следующего года или двух лет – по 10 мг ежедневно).

• FIT 1: трехлетнее клиническое исследование, в которое было включено 2027 пациентов, с по меньшей мере одним исходным переломом позвоночника (компрессионным). В этом исследовании при ежедневном приеме алендроната отмечалось снижение частоты еще одного или более переломов позвоночника на 47% (в группе алендроната 7,9% по сравнению с 15,0% в группе плацебо). Кроме того, было установлено статистически значимое снижение частоты переломом бедра (1,1% по сравнению с 2,2%, снижение на 51%).

• FIT 2: четырехлетнее клиническое исследование, в которое было включено 4432 пациента с низкой костной массой, но без исходного перелома позвоночника. В этом исследовании при анализе данных подгруппы женщин с остеопорозом (37% от общей численности популяции с состоянием,

которое соответствуют приведенному выше определению остеопороза) наблюдалось значительное различие в частоте одного и более переломов позвоночника (2,9% по сравнению с 5,8%, снижение на 50%) и переломов бедра (в группе алендроната 1,0% по сравнению с 2,2% в группе плацебо, снижение на 56%).

Результаты лабораторных испытаний

В клинических исследованиях наблюдалось бессимптомное, небольшое и временное снижение концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови (на 18% и 10% соответственно) у пациентов, принимавших алендронат по 10 мг в сутки (по сравнению примерно с 12% и 3% в группе плацебо).

Тем не менее, частота снижения концентрации кальция в сыворотке крови до < 8,0 мг/дл (2,0 ммоль/л) и фосфатов в сыворотке крови до ≤ 2,0 мг/дл (0,65 ммоль/л) была сходной в обеих группах терапии.

Исследования применения у мужчин

Хотя остеопороз у мужчин встречается не так часто, как у женщин в постменопаузе, значительная часть переломов, связанных с остеопорозом, приходится на мужчин. Распространенность деформации позвоночника, связанной с остеопорозом, одинакова у мужчин и женщин. Применение алендроната в дозе 10 мг в сутки у мужчин в течение 2 лет снижало выделение с мочой перекрестно-связанных N-телопептидов коллагена I типа приблизительно на 60% и костеспецифической щелочной фосфатазы приблизительно на 40%.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность алендроната при пероральном приеме натощак утром за два часа до стандартного завтрака в дозе 5-70 мг составляла 0,64% у женщин и 0,60% у мужчин. При приеме алендроната натощак за час или полчаса до стандартного завтрака биодоступность снижалась до 0,46% и 0,39% соответственно.

Биодоступность Биносто сопоставима с таковой обычно употребляемых таблеток алендроната, однако для шипучих таблеток внутрииндивидуальные различия в экскреции (и, следовательно, во всасывании) меньше (коэффициент вариации общей экскреции в течение первых 48 часов 32,0 по сравнению с 42,1%, коэффициент вариации максимальной скорости экскреции 37,5 по сравнению с 45,6%).

В исследованиях остеопороза алендронат был эффективен при приеме не менее чем за 30 минут до первого приема пищи или напитка в течение дня.

Биодоступность алендроната была незначительной при приеме во время стандартного завтрака и в течение двух часов после него. При одновременном приеме алендроната с кофе или апельсиновым соком биодоступность снижалась приблизительно на 60%.

Распределение

Исследования на крысах показали, что после внутривенного введения в дозе 1 мг/кг алендронат временно распределяется в мягкие ткани, после чего быстро переходит в костную ткань или экскретируется с мочой. Средний равновесный объем распределения алендроната, исключая кости, у человека составляет не менее 28 литров. Концентрация алендроната в плазме после перорального приема терапевтических доз является слишком низкой для аналитического обнаружения (менее 5 нг/мл). Связывание с белками плазмы у человека составляет приблизительно 78%.

Метаболизм

Нет подтвержденных данных о том, что алендронат подвергается метаболизму в организме человека или животных.

Выведение

После однократного внутривенного введения [^{14}C]алендроната приблизительно 50% радиоактивности выводилось с мочой в течение 72 часов и незначительно или практически не выводилось с калом. После однократного внутривенного введения препарата в дозе 10 мг

почечный клиренс алендроната составлял 71 мл/мин, а системный клиренс не превышал 200 мл/мин.

Концентрация в плазме снижалась более чем на 95% в течение 6 часов после внутривенного введения. Период полувыведения в конечной фазе в организме человека превышает десять лет, что отражает высвобождение алендроната из костной ткани. В исследованиях на крысах показано, что алендронат не выводится через кислотные и основные транспортные системы почек. Следовательно, можно ожидать, что он не нарушает выведение других лекарственных препаратов через эти системы у человека.

Особенности применения у пациентов с нарушением функции почек

Доклинические исследования показали, что препарат, который не накапливается в костной ткани, быстро выводится с мочой. Не удалось установить максимальную насыщающую способность костной ткани у животных при внутривенном введении кумулятивной дозы, равной 35 мг/кг. Несмотря на отсутствие клинических данных, вероятно снижение выведения алендроната у пациентов при заболеваниях почек (как получено в исследованиях на животных).

Таким образом у пациентов с нарушениями функции почек можно ожидать несколько большего накопления алендроната в костной ткани (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

- Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе с целью предупреждения развития переломов, в том числе переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника;
- лечение остеопороза у мужчин с целью предотвращения возникновения переломов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к алендронату или любому из компонентов препарата.

- Нарушение функции пищевода и другие факторы, замедляющие его опорожнение (например, стриктуры, ахалазии).
- Неспособность пациента стоять или сидеть прямо в течение 30 минут.
- Гипокальциемия.
- Дефицит витамина D.
- Тяжелые нарушения минерального обмена.
- Выраженная почечная недостаточность - клиренс креатинина (КК) < 35 мл/мин.
- Детский возраст.

С осторожностью

- При обострении заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) таких, как дисфагия, заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язва желудка.
- При серьезных заболеваниях ЖКТ, перенесенных в предшествующие 12 месяцев, например, пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение, хирургическое вмешательство на верхних отделах ЖКТ (кроме пилоропластики).
- Предрасположенность к гипокальциемии (гипотиреоз, мальабсорбция кальция).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Алендронат не следует применять во время беременности. Данных о применении алендроната у беременных женщин недостаточно. Исследования на животных не показали непосредственных негативных эффектов во время беременности, развития эмбриона и плода или постнатального развития.

Данные о влиянии алендроновой кислоты на плод при применении препарата во время беременности отсутствуют. Однако, существует теоретический риск негативного влияния на плод (в особенности на костную ткань), если беременность наступает после прохождения курса терапии бисфосфонатами. После попадания в организм бисфосфонаты встраиваются в костный

матрикс, откуда постепенно высвобождаются в течение нескольких лет. Количество бисфосфонатов, встроившихся в костный матрикс и способных попасть обратно в системный кровоток, напрямую зависит от дозы и продолжительности применения препарата. В исследованиях на животных были выявлены нарушения формирования костной ткани плода при применении высоких доз алендроновой кислоты и дисфункция родовой деятельности, связанная с гипокальциемией.

Применение в период грудного вскармливания

Данные о выделении алендроната с грудным молоком отсутствуют. Алендронат не следует применять в период грудного вскармливания.

Дети

Препарат Биносто не следует применять у детей в возрасте до 18 лет из-за недостаточности данных по безопасности и эффективности при заболеваниях, связанных с детским остеопорозом.

Способ применения и дозы

Дозы

Рекомендуемая доза – одна шипучая таблетка, 70 мг один раз в неделю.

Пациентов следует предупредить, что, если они пропустят прием одной таблетки препарата Биносто 70 мг, они должны принять одну шипучую таблетку утром ближайшего дня. Не следует принимать две таблетки в один день, но в дальнейшем нужно продолжать принимать по одной таблетке в тот день недели, который был выбран для приема с самого начала лечения.

Оптимальная длительность терапии остеопороза бисфосфонатами не установлена. Необходимость продолжения терапии бисфосфонатами должна оцениваться на регулярной основе на основании пользы/риска применения препарата Биносто для каждого пациента, особенно после 5 и более лет применения.

Применение у детей:

Не рекомендуется применять алендронат натрия у детей младше 18 лет в

связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности препарата при лечении остеопороза у детей.

Применение у пожилых пациентов:

В клинических исследованиях не выявлено различий в эффективности или профилях безопасности алендроната в зависимости от возраста. Поэтому коррекция дозы при применении у пожилых пациентов не требуется.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью:

Коррекция дозы для пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 35 мл/мин не требуется. Алендронат не рекомендуется применять у пациентов с почечной недостаточностью, при которой СКФ составляет менее 35 мл/мин, в связи с недостаточностью данных по применению.

Способ применения

Для того чтобы обеспечить необходимую биодоступность алендроната, необходимо принимать Биносто не менее чем за 30 минут до первого приема пищи, напитков или других лекарственных средств ежедневного приема, запивать только обычной водой, так как другие напитки (включая минеральную воду), продукты питания и некоторые лекарственные препараты могут снизить абсорбцию алендроната (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

Для того чтобы улучшить поступление в желудок и тем самым уменьшить вероятность местного и эзофагеального раздражения/нежелательных явлений (см. раздел «Особые указания»):

- Биносто рекомендуется принимать в растворенном виде в половине стакана обычной воды (не менее 120 мл или 4,2 жидких унции). При растворении таблетки в воде образуется буферный раствор с pH 4,8-5,4. Полученный раствор можно пить только после прекращения шипения и полного растворения таблетки с образованием прозрачной или слегка мутноватой бесцветной или почти бесцветной жидкости, после чего к

раствору добавляют еще по крайней мере 30 мл воды (1/6 часть стакана). Может потребоваться дополнительное количество воды.

- Нельзя глотать не растворившиеся шипучие таблетки, разжевывать или рассасывать шипучие таблетки в связи с опасностью раздражения слизистой оболочки ротоглотки (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).
- Если таблетка полностью не растворилась, раствор необходимо перемешивать до тех пор, пока он не станет прозрачным или слегка мутноватым, бесцветным или почти бесцветным.
- Пациентам следует оставаться в вертикальном положении после первого приема пищи, который должен произойти не ранее чем через 30 мин после употребления раствора препарата.
- Пациентам следует оставаться в вертикальном положении в течение не менее 30 мин после употребления раствора препарата.
- Биносто не следует принимать перед сном или до утреннего подъема с постели.
- Биносто может быть назначен пациентам, которые не могут или не хотят глотать таблетки.

Пациентам следует дополнительно принимать препараты кальция и витамина D, если их поступление с пищей в организм является недостаточным (см. раздел «Особые указания»).

Побочное действие

В однолетнем клиническом исследовании у женщин с остеопорозом в период постменопаузы общие профили безопасности алендроната в дозе 70 мг один раз в неделю (n=519) и алендроната в дозе 10 мг в день (n=370) были в целом схожи.

В двух трехлетних клинических исследованиях с практически идентичным дизайном у женщин в период менопаузы (алендронат в дозе 10 мг: n=196, плацебо: n=397) профили безопасности алендроната в дозе 10 мг/сутки и плацебо были в целом схожи.

Нежелательные явления, описанные в данных исследованиях как возможно, вероятно или определенно связанные с приемом алендроната, представлены в таблице ниже. Нежелательные явления наблюдались у ≥ 1% пациентов в каждой группе приема в однолетнем исследовании. У ≥ 1% пациентов, принимавших алендронат в дозе 10 мг/сутки, нежелательные явления наблюдались с большей частотой, чем в группе плацебо в трехлетнем исследовании:

	Однолетнее исследование		Трехлетние исследования	
	алендронат, 70 мг (1 раз/неделю, n=519), %	алендронат 10 мг (1 раз/сутки, (n=370), %	алендронат, 10 мг (1 раз/сутки, n=196), %	плацебо (n=397), %
Нарушения со стороны ЖКТ				
боль в животе	3,7	3,0	6,6	4,8
диспепсия	2,7	2,2	3,6	3,5
кислая отрыжка	1,9	2,4	2,0	4,3
тошнота	1,9	2,4	3,6	4,0
вздутие живота	1,0	1,4	1,0	0,8
запор	0,8	1,6	3,1	1,8
диарея	0,6	0,5	3,1	1,8
дисфагия	0,4	0,5	1,0	0,0
метеоризм	0,4	1,6	2,6	0,5
гастрит	0,2	1,1	0,5	1,3
язва желудка	0,0	1,1	0,0	0,0
язва пищевода	0,0	0,0	1,5	0,0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной соединительной ткани				
костно-мышечная боль (в костях, мышцах или суставах)	2,9	3,2	4,1	2,5
мышечный спазм	0,2	1,1	0,0	1,0
Нарушения со стороны нервной системы				
головная боль	0,4	0,3	2,6	1,5

Следующие нежелательные явления сообщались во время клинических исследований и/или пострегистрационного применения.

Частота нежелательных явлений установлена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000, в том числе отдельные случаи).

Нарушения со стороны иммунной системы	*Редко:* реакции гиперчувствительности, включая крапивницу и отек Квинке
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*Редко:* симптоматическая гипокальциемия, часто на фоне факторов предрасположенности[1]
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто:* головная боль, головокружение[2] *Нечасто:* нарушение вкусовых ощущений[2] *Частота неизвестна:* раздражительность
Со стороны органа зрения	*Нечасто:* воспаление органов зрения (увеит, склерит, эписклерит)
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	*Часто:* системное головокружение[2] *Очень редко:* остеонекроз наружного слухового прохода
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта[5]	*Часто:* боль в животе, диспепсия, запор, диарея, метеоризм, язва пищевода[3], дисфагия[3], вздутие живота, кислая отрыжка *Нечасто:* тошнота, рвота, гастрит, эзофагит[3], эрозия пищевода, мелена[2] *Редко:* стриктура пищевода[3], изъязвление пищевода[3], нарушения верхних отделов ЖКТ (перфорация, язвы, кровотечение)[1]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Часто:* алопеция[2], зуд[2] *Нечасто:* кожная сыпь, эритема *Редко:* кожная сыпь со светочувствительностью, тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз[4]
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	*Очень часто:* скелетно-мышечная боль (в костях, мышцах или суставах), иногда сильная боль[1,2] *Часто:* припухлость суставов[2] *Редко:* локальный остеонекроз челюсти, ассоциированный главным образом с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией (включая остеомелит), часто с медленным выздоровлением[1,4], атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (нежелательная реакции класса бисфосфонатов).
Общие расстройства и нарушения в месте	*Часто:* астения[2], периферический отек[2] *Нечасто:* преходящие симптомы как реакция

введения	острой фазы (миалгия, недомогание и редко - лихорадка), обычно в связи с началом лечения[2]
Лабораторные показатели	гипофосфатемия

[1]См. раздел «Особые указания».

[2]Частота встречаемости, определенная по результатам клинических исследований, была сопоставимой для группы препарата и группы плацебо.

[3]См. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания».

[4]Данная нежелательная реакция была установлена в ходе пострегистрационного наблюдения.

[5]Эти нежелательные реакции были выявлены для лекарственного препарата в форме таблеток, и не все они могут быть отнесены к препарату Биносто, который употребляется в виде буферного раствора для перорального применения.

Передозировка

При передозировке возможны гипокальциемия, гипофосфатемия, нежелательные явления со стороны верхнего отдела ЖКТ, включая расстройство желудка, изжогу, эзофагит, гастрит, язвы желудка и пищевода. Специфического лечения передозировки алендроната нет. Пациенту следует принять молоко или антациды для связывания алендроната. Для предотвращения раздражения пищевода не следует вызывать рвоту. Пациенты должны сохранять вертикальное положение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Всасывание алендроната может нарушаться, если принимать Биносто одновременно с пищей, напитками (включая минеральную воду), препаратами кальция, антацидами и другими лекарственными препаратами для перорального применения. В связи с этим, интервал между приемом Биносто и другими лекарственными препаратами, принимаемыми внутрь, должен составлять не менее 30 минут (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

В исследовании с участием здоровых добровольцев пероральное применение преднизона (20 мг три раза в сутки в течение 5 дней) не привело к клинически значимому изменению биодоступности алендроната (среднее увеличение варьировало от 20% до 44%).

Других клинически значимых взаимодействий с лекарственными препаратами не ожидается. В клинических исследованиях некоторые пациентки получали эстроген (интравагинально, трансдермально или перорально), принимая алендронат. Нежелательных явлений, связанных с их одновременным применением, выявлено не было.

Поскольку применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связано с развитием эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП и алендроната.

Хотя специфических исследований взаимодействий не проводилось, в клинических исследованиях алендронат применяли одновременно с широким диапазоном часто назначаемых лекарственных препаратов без признаков клинических нежелательных взаимодействий.

Особые указания

Алендронат может вызывать местное раздражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. В связи с этим следует соблюдать осторожность при назначении Биносто пациентам с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, например, при дисфагии, заболевании пищевода, гастрите, дуодените, язве, серьезном заболевании ЖКТ, перенесенном в предшествующие 12 месяцев, например, при пептической язве, а также при активном желудочно-кишечном кровотечении, хирургической операции на верхних отделах ЖКТ, за исключением пилоропластики. Для пациентов с диагностированным пищеводом Барретта вопрос о назначении алендроната должен решаться индивидуально на основании оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску.

При лечении алендронатом, известны случаи нежелательных реакций со стороны пищевода (эзофагит, эрозия или язва пищевода), иногда протекавших в тяжелой форме и требовавших стационарного лечения и в редких случаях осложнявшихся формированием стриктуры.

В связи с этим врачам необходимо уделять особое внимание любым признакам или симптомам, указывающим на возможные нарушения со стороны пищевода, а пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения приема алендроната и обращения к врачу при появлении симптомов раздражения пищевода, таких как дисфагия, боль при глотании или за грудиной, появление или усиление изжоги.

Риск возникновения тяжелых нежелательных явлений со стороны пищевода выше у тех пациентов, которые нарушают рекомендации по приему препарата и/или продолжают принимать его при появлении симптомов раздражения пищевода. Особенно важно дать пациенту рекомендации по приему препарата, чтобы он понимал, что риск развития поражения пищевода возрастает в случае невыполнения данных рекомендаций (см. раздел «Способ применения и дозы).

Хотя в расширенных клинических исследованиях алендроната повышения риска не отмечалось, в пострегистрационных отчетах сообщалось о редких случаях развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, иногда тяжелой и осложненной.

У пациентов с онкологией, при лечении которых проводилось внутривенное введение бисфосфонатов, отмечались случаи локального остеонекроза челюсти, ассоциированного главным образом с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией (включая остеомиелит). Многие из пациентов также получали химиотерапию и глюкокортикостероиды. Также известны случаи остеонекроза челюсти у пациентов с остеопорозом, принимавших бисфосфонаты перорально.

При оценке индивидуального риска развития некроза челюсти следует учитывать следующие факторы риска:

- активность бисфосфоната (наивысшая у золендроновой кислоты), путь введения (см. выше) и общая доза;
- онкологическое заболевание, химиотерапия, радиотерапия, глюкокортикостероиды, курение;
- болезни зубов в анамнезе, плохая гигиена полости рта, пародонтоз, инвазивные стоматологические процедуры и плохо подобранные протезы.

Перед началом терапии пероральными бисфосфонатами пациентам с неудовлетворительным стоматологическим статусом рекомендуется стоматологический осмотр и превентивные лечебные мероприятия.

Во время курса приема бисфосфонатов таким пациентам рекомендуется по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур. Если у пациента развился остеонекроз челюсти во время терапии бисфосфонатами, хирургическое стоматологическое лечение может ухудшить его состояние. Неизвестно, уменьшает ли прекращение приема бисфосфонатов риск остеонекроза челюсти у пациентов, которым требуются стоматологические процедуры. В каждом случае решение должен принимать лечащий врач на основании оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску для конкретного пациента.

Во время терапии бисфосфонатами следует разъяснять пациентам важность правильной гигиены полости рта, профилактических осмотров, а также предупредить их о необходимости сообщения о любых симптомах со стороны полости рта, например, подвижности зубов, боли или появлении припухлости.

Известно о случаях появления болей в костях, суставах и/или мышцах во время курса приема бисфосфонатов.

Пострегистрационный опыт применения бисфосфонатов показывает, что в редких случаях данные симптомы были выраженными и/или приводили к инвалидности (см. раздел «Побочное действие»). Время появления симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев после начала лечения. У большинства пациентов симптомы исчезали после прекращения

лечения. У некоторых из них симптомы появлялись снова при возобновлении приема того же препарата или другого препарата бисфосфоната.

Известно о случаях атипичных подвертельных или диафизарных переломов бедра при приеме бисфосфонатов, преимущественно у пациентов, получающих длительную терапию при лечении остеопороза. Эти поперечные или косые переломы могут возникнуть по всей длине бедра от малого вертела бедренной кости до надмыщелкового расширения. Данные переломы происходят после незначительной травмы или без нее, некоторые пациенты испытывают сильную боль в бедре или паховой области, которая часто сочетается с рентгенологическими симптомами стрессовых переломов, за несколько недель или месяцев до появления полной картины перелома бедра. Переломы часто бывают двусторонними, поэтому у пациентов с переломом бедра, принимающих бисфосфонаты, следует обследовать второе (контралатеральное) бедро. Данные переломы плохо срастаются. При подозрении на атипичный перелом бедра следует рассмотреть возможность прекращения терапии бисфосфонатами до проведения индивидуальной оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску.

Во время терапии бисфосфонатами следует рекомендовать пациентам сообщать о любых болях в бедре или в паховой области. Всех пациентов, поступивших с такими жалобами, необходимо осматривать на предмет неполного перелома бедренной кости.

Сообщалось о таком нежелательном явлении, как остеонекроз наружного слухового прохода, который был преимущественно ассоциирован с длительным применением алендроната. Возможные факторы риска развития остеонекроза наружного слухового канала включают применение стероидов, химиотерапию, инфекции, травмы.

Во время пострегистрационного применения поступали редкие сообщения о тяжелых кожных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз).

Пациентов следует предупредить, что при случайном пропуске приема препарата Биносто 1 раз в неделю им следует принять 1 таблетку утром ближайшего дня после того, как они вспомнят. Не следует принимать две таблетки в один день, но в последующем необходимо вернуться к приему препарата 1 раз в неделю в тот день недели, который был выбран в начале лечения.

Препарат Биносто не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью при скорости клубочковой фильтрации менее 35 мл/мин (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Следует принимать во внимание и другие причины остеопороза, помимо дефицита эстрогенов и возраста.

При наличии гипокальциемии концентрацию кальция в крови необходимо нормализовать до начала лечения алендронатом (см. раздел «Противопоказания»). Другие нарушения минерального обмена (например, дефицит витамина D и гипопаратиреоз) также должны быть эффективно пролечены до начала терапии алендронатом. У пациентов с данными нарушениями во время терапии препаратом Биносто необходимо контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови и симптомы гипокальциемии.

Поскольку алендронат увеличивает содержание минеральных веществ в костях, может наблюдаться снижение концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови, особенно у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, у которых всасывание кальция может быть снижено. Обычно такое снижение небольшое и бессимптомное. Тем не менее, известны редкие случаи симптоматической гипокальциемии, которая иногда достигала тяжелой степени и развивалась у пациентов с соответствующей предрасположенностью (например, гипопаратиреоз, дефицит витамина D, мальабсорбция кальция).

Обеспечение достаточного поступления кальция и витамина D особенно важно для пациентов, принимающих глюкокортикостероиды.

Биносто содержит 26,2 ммоль (или 602,54 мг) натрия в одной таблетке. Это следует учитывать при лечении пациентов, находящихся на диете с контролируемым содержанием натрия.

Особенности применения у детей

Не рекомендуется применять алендронат натрия у детей младше 18 лет в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности препарата при лечении остеопороза у детей (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами. Тем не менее, некоторые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата Биносто, могут влиять на способность некоторых пациентов управлять транспортными средствами или другими механизмами. Индивидуальная реакция на препарат Биносто может отличаться (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

Таблетки шипучие, 70 мг.

По 2 таблетки в стрип из комбинированного материала (бумага/ПЭНП/Ал/Zn-resin).

По 2 стрипа вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Срок годности

4 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

СвиссКо Сервисез АГ, Банхофштрассе 14, 4334 Сиссельн, Швейцария.

Претензии потребителей направлять в ООО «Полифарм»,

Российская Федерация, 117461, г. Москва, ул. Каховка, д.16, строение 1, офис 68, телефон: +7 (926) 626-72-44;

Генеральный директор
ООО «Полифарм» К. Г. Пукалов