МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000092- 251217
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Бивалос®

Регистрационный номер: ЛС-000092

Торговое наименование: Бивалос®

Международное непатентованное или группировочное наименование: стронция ранелат.

Лекарственная форма: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Состав

Одно саше содержит:

Действующее вещество: стронция ранелата гидрат - 2632 мг в пересчете на стронция ранелат безводный - 2000 мг.

Вспомогательные вещества: аспартам 20 мг, мальтодекстрин 400 мг, маннитол 948 мг.

ОПИСАНИЕ

Порошок от белого до бледно- желтого цвета.

При растворении порошка в воде образуется непрозрачная суспензия белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средство для лечения остеопороза.

Код АТХ: M05BX03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

В исследованиях *in vitro* стронция ранелат:

- стимулирует образование кости в культуре костной ткани, а также стимулирует репликацию предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре костных клеток;
- уменьшает резорбцию костной ткани путем подавления дифференцировки остеокластов, а также их резорбтивной активности.

В результате действия препарата баланс между образованием и разрушением костной ткани изменяется в сторону процессов образования кости.

Активность стронция ранелата изучалась в экспериментах с использованием различных доклинических моделей. В частности, в экспериментах на интактных крысах применение стронция ранелата приводило к увеличению трабекулярной массы кости, числа трабекул и их толщины, в результате чего улучшались механические свойства кости.

В костной ткани человека и экспериментальных животных, которым назначался препарат, стронция ранелат, в основном, абсорбировался на поверхности кристаллов гидроксиапатита и лишь в незначительной степени замещал кальций в этих кристаллах в новообразованной костной ткани. Стронция ранелат не изменяет характеристики кристаллов костной ткани. По данным биопсии гребня подвздошной кости, проведенной после терапии стронция ранелатом в дозе 2 г в сутки длительностью до 60 месяцев в клинических исследованиях, неблагоприятного влияния на качество костной ткани или минерализацию установлено не было.

Комбинированные эффекты распределения стронция в костной ткани (см. раздел «Фармакокинетика») и повышенного поглощения рентгеновских лучей стронцием по сравнению с кальцием приводят к повышению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), которая измеряется методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии. Полученные к настоящему моменту данные указывают на то, что эти факторы обуславливают примерно 50 % прироста показателя МПКТ через 3 года лечения лекарственным препаратом Бивалос® в дозе 2 г/сут. Эту особенность следует учитывать при интерпретации изменения показателя МПКТ в ходе лечения лекарственным препаратом Бивалос®.

Для стронция ранелата вторичным эффектом по отношению к основным фармакологическим свойствам является незначительное уменьшение сывороточных концентраций кальция и паратиреоидного гормона, а также повышение концентрации фосфора в крови и активности общей щелочной фосфатазы, что, однако, не сопровождается какими-либо клиническими эффектами.

Факторами риска постменопаузального остеопороза являются сниженная костная масса, сниженная МПКТ, раннее наступление менопаузы, курение в анамнезе и семейная отягощенность по остеопорозу.

Одним из наиболее клинически значимых осложнений остеопороза является развитие переломов, при этом риск возникновения переломов возрастает при увеличении числа факторов риска.

Лечение постменопаузального остеопороза

Благоприятное влияние лекарственного препарата Бивалос® по сравнению с плацебо было продемонстрировано и при оценке качества жизни с помощью специальной шкалы QUALIOST® и общего восприятия состояния здоровья по общей шкале SF-36.

Подтверждена эффективность применения лекарственного препарата Бивалос® в отношении снижения риска возникновения новых переломов позвонков, в том числе и у пациенток, не имевших в анамнезе переломов, связанных с остеопорозом.

При ретроспективном анализе было показано, что у пациенток с отсутствием в анамнезе переломов и показателем МПКТ поясничных позвонков и/или шейки бедренной кости, свидетельствовавшим об остеопении, применение лекарственного препарата Бивалос® в течение 3 лет снижало риск первого перелома позвонков на 72 %.

В группе пациенток с высоким риском переломов (значение Т-критерия МПКТ шейки бедренной кости в пределах ≤ 3 СО) в возрасте старше 74 лет приём лекарственного препарата Бивалос® в течение 3 лет уменьшал риск переломов бедренной кости на 36 % по сравнению с группой пациенток, получавших плацебо.

У пациенток в возрасте старше 80 лет, по объединенным данным исследований было отмечено снижение относительного риска возникновения новых переломов позвонков на 32% за 3 года.

Лечение остеопороза у мужчин

Эффективность применения лекарственного препарата Бивалос® для лечения остеопороза у мужчин была продемонстрирована в ходе 2-х летнего клинического исследования.

В ходе исследования пациенты получали кальций (1000 мг/сутки) и витамин D (800 МЕ/сутки).

Статистически значимое увеличение показателя МПКТ отмечалось через 6 месяцев после начала терапии (по сравнению с плацебо).

Через 12 месяцев терапии лекарственным препаратом Бивалос® показано статистически значимое увеличение среднего показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника (основной критерий эффективности 5,32 %; $p < 0,001$), сходные значения отмечались в ходе исследований по изучению действия лекарственного препарата Бивалос® на предотвращение переломов у женщин в постменопаузе.

Статистически значимое увеличение показателя МПКТ шейки бедренной кости и индекса МПКТ бедренной кости ($p < 0,001$) отмечалось через 12 месяцев после начала терапии лекарственным препаратом Бивалос®.

Фармакокинетика

В составе лекарственной формулы стронция ранелата содержатся два атома стабильного стронция и одна молекула раневой кислоты (органическая часть, благодаря которой

достигаются требуемые значения молекулярной массы, обеспечиваются благоприятные фармакокинетические свойства и хорошая переносимость лекарственного средства). Фармакокинетика стронция и ранеловой кислоты оценивалась в группе здоровых молодых мужчин и здоровых женщин в постменопаузе, а также во время длительного применения препарата в группе женщин с остеопорозом в постменопаузе, включая женщин пожилого возраста.

Абсорбция, распределение и связь ранеловой кислоты с белками плазмы являются достаточно низкими, что обусловлено высокой полярностью молекулы.

Ранеловая кислота не кумулирует и не проявляет метаболической активности в организме животных и человека.

Абсорбированная ранеловая кислота быстро и в неизмененном виде выводится из организма человека почками.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность стронция после перорального приема 2 г стронция ранелата составляет около 25 % (19-27 %). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3-5 часов после разового приема 2 г препарата. Равновесная концентрация достигается через 2 недели терапии. Прием стронция ранелата вместе с пищей, пищевыми добавками и препаратами кальция уменьшает биодоступность стронция примерно на 60-70 % по сравнению с уровнем биодоступности при употреблении препарата через 3 часа после еды. Принимая во внимание относительно медленную абсорбцию стронция, следует избегать приема пищи, препаратов и пищевых добавок кальция как до, так и после приёма лекарственного препарата Бивалос®. Препараты и пищевые добавки витамина D не оказывают какого-либо влияния на абсорбцию стронция.

Распределение

Объем распределения стронция составляет примерно 1 л/кг. Связь стронция с белками плазмы человека низкая (25 %), при этом стронций характеризуется высоким сродством к костной ткани. Измерение концентрации стронция в биоптатах подвздошной кости пациентов, получавших стронция ранелат в дозе 2 г/сут на протяжении длительного времени (до 60 месяцев), свидетельствует о том, что концентрация стронция в костной ткани достигает плато примерно через 3 года терапии. Данные по элиминации стронция из костной ткани после прекращения терапии отсутствуют.

Биотрансформация

Представляя собой двухвалентный катион, стронций не метаболизируется в организме человека. Стронция ранелат не подавляет ферменты системы цитохрома Р450.

Элиминация

Элиминация стронция не является время- и дозозависимой. Эффективный период полувыведения стронция составляет примерно 60 часов. Стронций выделяется почками и через желудочно-кишечный тракт. Плазменный клиренс стронция составляет примерно 12 мл/мин (CV 22 %), а почечный клиренс – примерно 7 мл/мин (CV 28 %).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по фармакокинетике в этой целевой популяции свидетельствуют об отсутствии связи между возрастом и определяемым клиренсом стронция.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-70 мл/мин) клиренс стронция уменьшается по мере снижения клиренса креатинина (примерно на 30 % при значениях клиренса креатинина в диапазоне от 30 до 70 мл/мин), что приводит к возрастанию плазменной концентрации стронция. В клинических исследованиях у 85 % пациентов клиренс креатинина составлял от 30 до 70 мл/мин, и у 6 % – менее 30 мл/мин на момент включения, при этом среднее значение клиренса креатинина составляло около 50 мл/мин. Таким образом, коррекции дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Данные по фармакокинетике препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные по фармакокинетике препарата у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Тем не менее, учитывая фармакокинетические свойства стронция, можно предполагать, что они не изменяются у этой группы пациентов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение тяжелого остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с высоким риском переломов с целью снижения риска переломов позвонков и бедренной кости (в том числе перелома шейки бедра), в случае непереносимости или наличия противопоказаний к применению других лекарственных препаратов для лечения остеопороза.

Лечение тяжелого остеопороза у мужчин с повышенным риском переломов с целью его снижения, в случае непереносимости или наличия противопоказаний к применению других лекарственных препаратов для лечения остеопороза.

Решение о назначении препарата должно быть принято после общей оценки рисков для данного пациента.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Известная гиперчувствительность к стронцию ранелату и/или любому другому из компонентов препарата (см. раздел «Состав»).

Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по применению).

Пациенты с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) или с эпизодами ВТЭ в анамнезе, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии.

Постоянная или временная иммобилизация (например, при соблюдении строгого постельного режима в послеоперационном периоде или по иной причине).

Установленный диагноз ишемической болезни сердца, облитерирующего заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярного заболевания - или указание на наличие этих заболеваний в анамнезе.

Неконтролируемая артериальная гипертензия.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); у пациентов с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Фенилкетонурия (препарат содержит аспартам).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Лекарственный препарат Бивалос® предназначен только для лечения женщин в постменопаузальном периоде.

Клинические данные по применению стронция ранелата в период беременности отсутствуют.

В экспериментах на животных назначение стронция ранелата в высоких дозах в период беременности приводило к развитию обратимых костных деформаций у потомства крыс и кроликов.

В случае возникновения беременности на фоне приема лекарственного препарата Бивалос® лечение должно быть немедленно прекращено.

Период грудного вскармливания

Стронций выделяется с грудным молоком. Лекарственный препарат Бивалос® не должен назначаться женщинам в период грудного вскармливания.

Влияние на репродуктивную функцию

Не отмечалось воздействия лекарственного препарата Бивалос® на репродуктивную функцию в исследованиях на животных обоего пола.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат должен назначаться лечащим врачом, имеющим опыт терапии остеопороза.

Внутрь.

Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. В связи с хроническим характером заболевания, лекарственный препарат Бивалос® предполагается принимать в течение длительного времени.

Препарат рекомендуется принимать перед сном. Можно принять горизонтальное положение сразу после приема препарата.

Лекарственный препарат Бивалос® следует принимать в виде суспензии, для получения которой порошок из саше необходимо размешать в 1/3-1 стакане воды (см. инструкцию далее).



Высыпать порошок из саше в стакан;



Добавить воду;



Перемешать до равномерного распределения порошка в воде.

Несмотря на то, что исследования продемонстрировали стабильность стронция ранелата в виде суспензии на протяжении 24 часов, суспензию рекомендуется употреблять внутрь сразу же после приготовления.

В связи с тем, что пища, препараты и пищевые добавки кальция, молоко и молочные продукты могут снижать абсорбцию стронция ранелата, необходимо принимать препарат в промежутках между приемами пищи, предпочтительно перед сном, как минимум через 2 часа после еды, употребления молока, молочных продуктов, пищевых добавок или препаратов кальция (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакокинетика»).

Пациентам с остеопорозом, принимающим лекарственный препарат Бивалос®, необходимо дополнительно назначать препараты и/или пищевые добавки кальция и витамина D при недостаточном поступлении этих веществ с пищей.

Применение у пациентов пожилого возраста

Установлена эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Бивалос® у пациентов широкой возрастной группы. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

Применение при почечной недостаточности

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-70 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакокинетика» и «Особые указания»). Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) лекарственный препарат Бивалос® противопоказан (см. разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Применение при печеночной недостаточности

Коррекции дозы препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение у детей и подростков

Эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Бивалос® у детей и подростков до 18 лет не изучалась, в связи с чем, назначать препарат пациентам данной возрастной группы не рекомендуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность лекарственного препарата Бивалос® изучалась в клинических исследованиях с участием приблизительно 8 000 пациентов.

Безопасность препарата при длительном приеме подтверждена в ходе проведения III фазы клинического исследования с участием женщин с постменопаузальным остеопорозом, длительно принимавших (продолжительность лечения достигала 60 месяцев) стронция ранелат в дозе 2 г/сутки (n = 3 352) или плацебо (n = 3 317). Средний возраст пациенток на момент включения в исследование составлял 75 лет, 23 % пациенток были в возрасте от 80 до 100 лет.

По объединенным данным исследований у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, наиболее частыми побочными реакциями были тошнота и диарея, которые, в основном, отмечались в начале терапии, и впоследствии частота этих побочных реакций достоверно не различалась в группах, получавших плацебо и стронция ранелат.

Прекращение терапии было связано в основном с тошнотой. Не было отмечено различий по характеру нежелательных реакций между группами, независимо от возраста пациенток - моложе или старше 80 лет на момент включения в исследование.

В клинических исследованиях было показано, что ежегодная частота развития венозных тромбоэмболических осложнений в группе пациенток, получавших стронция ранелат, составила 0,7 % в течение 5 лет наблюдения при относительном риске 1,4 (95 % ДИ=[1,0; 2,0]) по сравнению с группой, получавшей плацебо (см. раздел «Особые указания»).

В объединенных данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, принимавших лекарственный препарат Бивалос®, наблюдалось значимое увеличение частоты инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо (1,7 % против 1,1 %) с относительным риском 1,6 (95 % ДИ = [1,07; 2,38]).

Далее приводится список побочных реакций, отмеченных в клинических исследованиях и/или при пострегистрационном применении стронция ранелата. Частота представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); не часто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000) и неустановленной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гиперхолестеринемия.

Нарушения со стороны сердца

Часто: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: венозная тромбоэмболия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, нарушение сознания, потеря памяти, головокружение, парестезия.

Нечасто: судороги.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, диарея, неоформленный стул, боли в животе, боли в области желудка и кишечника, гастроэзофагеальный рефлюкс, диспепсия, запор, метеоризм.

Нечасто: поражение слизистой оболочки полости рта, в том числе стоматит и/или изъязвление слизистой оболочки полости рта, сухость во рту.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожные реакции гиперчувствительности*, в том числе сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек*.

Часто: экзема.

Нечасто: дерматит, аллопеция.

Редко: DRESS-синдром (см. раздел «Особые указания»)***.

Очень редко: тяжелые реакции гиперчувствительности, в том числе синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз** (см. раздел «Особые указания»)***.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто: мышечный спазм, миалгия, боль в костях, артралгия и боль в конечностях*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: лимфаденопатия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности).

Редко: недостаточность костного мозга***, эозинофилия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности).

Нарушения психики

Часто: бессонница.

Нечасто: спутанность сознания.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: гиперреактивность бронхов.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: гепатит.

Нечасто: повышение активности «печеночных» трансаминаз (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: вертиго.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: периферические отеки.

Нечасто: гипертермия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), недомогание.

Лабораторные показатели

Часто: повышение активности мышечной фракции креатинфосфокиназы (КФК), более чем в 3 раза превышавшее верхнюю границу нормы. В большинстве случаев активность КФК самостоятельно возвращалась к норме при продолжении лечения препаратом Бивалос® без изменения терапии.

* При проведении клинических исследований частота появления побочных реакций была одинаковой в группе пациентов, принимавших лекарственный препарат Бивалос®, и в группе, принимавшей плацебо.

**В странах Азии частота побочных реакций представлена в градации «*Редко*».

*** Для побочных реакций, не отмеченных в клинических исследованиях, верхний предел 95% ДИ не превышает 3/X, где X – общий объем выборки по всем соответствующим клиническим испытаниям и исследованиям.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

При изучении применения стронция ранелата в суточной дозе 4 г в течение 25 дней в группе здоровых женщин в постменопаузе, была продемонстрирована хорошая переносимость препарата. У здоровых добровольцев однократный прием препарата в дозах до 11 г не приводил к развитию каких-либо особых симптомов.

Лечение

В случаях передозировки препарата в ходе клинических исследований (до 4 г в сутки при максимальной продолжительности 147 суток) клинически значимых побочных явлений не отмечалось.

С целью уменьшения абсорбции активного вещества в желудочно-кишечном тракте рекомендуется прием молока или антацидных препаратов.

В случае значительного превышения рекомендуемой дозы необходимо вызвать рвоту для удаления неабсорбированного действующего вещества.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Пищевые продукты, в частности молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства и пищевые добавки, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70 %. В этой связи, прием лекарственного препарата Бивалос® и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Исследование клинического взаимодействия *in vivo* показало, что применение гидроксидов алюминия и магния за 2 часа до приема или одновременно с приемом стронция ранелата вызывает незначительное уменьшение абсорбции стронция ранелата (уменьшение площади под кривой AUC на 20-25 %), в то время как при применении антацидного препарата через 2 часа после приема лекарственного препарата Бивалос® уровень абсорбции практически не изменялся. Таким образом, антацидные препараты предпочтительно принимать не ранее, чем через 2 часа после приема лекарственного препарата Бивалос®. Однако на практике данная схема приема лекарственных препаратов неудобна, поскольку лекарственный препарат Бивалос® рекомендуется принимать перед сном. В связи с этим, допускается одновременный прием антацидных препаратов и стронция ранелата.

Поскольку молекулярные комплексы, содержащие двухвалентные катионы, взаимодействуют на уровне желудочно-кишечного тракта с антибиотиками тетрациклинового (например, доксициклин) и хинолонового (например, ципрофлоксацин) рядов, одновременное применение стронция ранелата и указанных препаратов приводит к снижению абсорбции этих антибиотиков. В связи с этим, не рекомендуется одновременно принимать указанные лекарственные средства. С целью предотвращения подобного взаимодействия, при назначении пероральных антибиотиков из группы тетрациклинов или хинолонов лечение препаратом Бивалос® следует приостановить.

При комбинированном назначении стронция ранелата с пищевыми добавками или препаратами витамина D какого-либо взаимодействия установлено не было. Не отмечено клинически значимого взаимодействия или повышения уровня стронция в крови при сочетанном применении стронция ранелата со следующими лекарственными средствами: нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ацетилсалициловую кислоту), анилидами (например, парацетамол), блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы, диуретиками, сердечными гликозидами (в том числе, дигоксином), органическими нитратами и другими вазодилататорами, применяемыми при заболеваниях сердца, блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами рецепторов ангиотензина II, селективными бета-2 адреномиметиками, пероральными антикоагулянтами, ингибиторами агрегации тромбоцитов, статинами, фибратами и производными бензодиазепина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Кардиологические ишемические явления

В объединенных данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, принимавших лекарственный препарат Бивалос®, было отмечено значимое увеличение частоты инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо (см. раздел «Побочное действие»).

Препарат должен назначаться лечащим врачом, имеющим опыт терапии остеопороза, после оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Перед началом и на регулярной основе (каждые 6-12 месяцев) во время лечения лекарственным препаратом Бивалос® лечащим врачам рекомендуется оценивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациентам с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно

назначать стронция ранелат только после тщательного рассмотрения соотношения пользы и риска (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Лечение лекарственным препаратом Бивалос® должно быть прекращено, если у пациента развивается ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, цереброваскулярное заболевание или если артериальная гипертензия становится неконтролируемой (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с ВТЭ

В III фазе клинических плацебо-контролируемых исследований было отмечено увеличение ежегодной частоты развития ВТЭ, в том числе, тромбоэмболии легочной артерии (см. раздел «Побочное действие»). Причина этого явления на данный момент не установлена. Применение лекарственного препарата Бивалос® противопоказано у пациентов с ВТЭ в анамнезе (см. раздел «Противопоказания»).

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с повышенным риском развития ВТЭ.

При лечении пациентов старше 80 лет при повышении риска развития ВТЭ лечащему врачу рекомендуется провести повторную оценку необходимости продолжения лечения лекарственным препаратом Бивалос®.

При лечении пациентов из группы риска ВТЭ или пациентов с возможным повышением риска ВТЭ особое внимание должно уделяться выявлению возможных симптомов этого осложнения, а также проведению его адекватной профилактики. Следует иметь в виду, что риск венозного тромбоза повышен у пациентов, находящихся на постельном режиме и/или после хирургической операции. В условиях, которые приводят к иммобилизации, лечение препаратом Бивалос® должно быть немедленно прекращено (см. раздел «Противопоказания») и необходимо предпринять соответствующие меры. Решение о возобновлении терапии возможно в случае полного восстановления двигательной активности пациента. При появлении симптомов ВТЭ лечение препаратом Бивалос® также должно быть немедленно прекращено.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется контролировать функцию почек. Ввиду отсутствия достаточных данных, применение лекарственного препарата Бивалос® не показано у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) (см. разделы «Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

Кожные реакции

На фоне применения лекарственного препарата Бивалос® были отмечены случаи развития тяжелых, жизнеугрожающих кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона, токсический

эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)).

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах проявления кожных реакций и находится под пристальным наблюдением на предмет развития кожных реакций. Максимальный риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза отмечался в течение первых недель лечения, время от начала приема лекарственного препарата Бивалос® до развития DRESS-синдрома, как правило, составляло 3-6 недель.

В случае выявления признаков или симптомов синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (например, распространяющаяся кожная сыпь, часто с волдырями, или поражение слизистых оболочек) или DRESS-синдром (например, сыпь, лихорадка, эозинофилия и системные поражения, такие как лимфаденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, интерстициальное заболевание легких) применение лекарственного препарата Бивалос® должно быть немедленно прекращено.

Лучшие результаты в лечении описанных кожных реакций достигаются при ранней диагностике и немедленном прекращении применения любого вызывающего подозрения лекарственного препарата.

В большинстве случаев DRESS-синдром разрешался после отмены лекарственного препарата Бивалос® и при необходимости начала глюкокортикостероидной терапии. Процесс разрешения этого побочного эффекта мог быть длительным. Отмечались случаи рецидива DRESS-синдрома при отмене глюкокортикостероидов.

Пациенты, прекратившие прием лекарственного препарата Бивалос® из-за развития реакций гиперчувствительности, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или DRESS-синдром, больше никогда не должны принимать лекарственный препарат Бивалос®.

Сообщения о тяжелых случаях реакций гиперчувствительности, включая кожную сыпь, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, у пациентов стран Азии отмечаются с большей частотой, хотя, в целом, редко (см. раздел «Побочное действие»).

По данным ретроспективного фармакогенетического исследования типа «случай-контроль», положительный результат типирования аллелей HLA-A*33:03 и HLA-B*58:01 увеличивает риск развития синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза при применении лекарственного препарата Бивалос® у китайцев этнической группы Хань. По возможности, китайцам этнической группы Хань перед началом применения лекарственного препарата Бивалос® следует провести

скрининг алеллей HLA-A*33:03 и HLA-B*58:01. При положительном результате типирования для одного или обоих аллелей не следует начинать лечение лекарственным препаратом Бивалос® Однако отсутствие данных аллелей при генотипировании не исключает риска развития синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза.

Лабораторные тесты

Стронций влияет на результаты колориметрических методов оценки концентрации кальция в крови и моче. В этой связи, для более точной оценки концентрации кальция в крови и моче должны использоваться такие методы, как атомная эмиссионная спектрометрия с индукционно-связанной плазмой или атомная абсорбционная спектрометрия.

Вспомогательные вещества

Наличие в лекарственном препарате Бивалос® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у пациентов с фенилкетонурией (редко встречающимся нарушением обмена веществ).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работу, требующую повышенной скорости психофизических реакций.

Лекарственный препарат Бивалос® не оказывает прямого влияния на способность управлять транспортными средствами. Однако следует принимать во внимание, что одним из часто развивающихся побочных эффектов на фоне приема стронция ранелата является головокружение, что может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работу, требующую повышенной скорости психофизических реакций (см. раздел «Побочное действие»). В результате этого может ухудшаться способность управлять транспортными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, содержащий 2 г стронция ранелата (безводной субстанции).

По 2 г порошка стронция ранелата в саше (бумага/ полиэтилен/ алюминий/ полиэтилен). По 7, 14, 28, 56, 84 или 100 саше с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступных для детей местах.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: «Лаборатории Сервье», Франция
произведено «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

«Лаборатории Сервье Индастри»:
905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция
905, route de Saran, 45520 Gidy, France

По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье».

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:
115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно указывается логотип компании «Лаборатории Сервье».

Младший специалист по регистрации ЛС  Мартиросова М.В.