

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ибандроновая кислота, 2 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Ибандроновая кислота, 6 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ибандроновая кислота.

Каждый флакон 2 мл содержит 2 мг ибандроновой кислоты (в виде натрия моногидрата).

Каждый флакон 6 мл содержит 6 мг ибандроновой кислоты (в виде натрия моногидрата).

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 1 мг ибандроновой кислоты (в виде натрия моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ибандроновая кислота показан к применению у взрослых.

- Метастатическое поражение костей с целью снижения риска возникновения гиперкальциемии, патологических переломов, уменьшения боли, снижения потребности в проведении лучевой терапии при болевом синдроме и угрозе переломов.
- Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Ибандроновая кислота в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий применяется в условиях стационара.

Режим дозирования

Метастатическое поражение костей

6 мг внутривенно капельно в течение не менее 15 минут, один раз в 3–4 недели.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях

Препарат Ибандроновая кислота применяется только в виде 1–2-часовых внутривенных инфузий.

Терапию препаратом Ибандроновая кислота начинают после адекватной гидратации 0,9% раствором натрия хлорида. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии, а также от типа злокачественного новообразования. Как правило, пациентам с остеолитическими метастазами требуются меньшие дозы препарата, чем пациентам с гуморальным типом гиперкальциемии. В большинстве случаев пациентам с тяжелой гиперкальциемией (альбумин-корригированный кальций в сыворотке крови ≥ 3 ммоль/л или ≥ 12 мг/дл) однократно вводят 4 мг. Пациентам с умеренной гиперкальциемией (альбумин-корригированный кальций в сыворотке крови < 3 ммоль/л или < 12 мг/дл) – 2 мг. Максимальная разовая доза, применявшаяся в клинических исследованиях – 6 мг, не приводит к усилению эффекта.

В большинстве случаев, увеличенный уровень кальция в сыворотке крови возвращается к нормальным значениям в течение 7 дней. Среднее время развития рецидива гиперкальциемии (повторное увеличение концентрации альбумин-корригированного кальция сыворотки крови более 3 ммоль/л) составляло 18–19 дней при введении в дозах 2 и 4 мг. Среднее время развития рецидива при введении 6 мг ибандроновой кислоты составляло 26 дней.

Ограниченное число пациентов ($n = 50$) получило вторую инфузию вследствие гиперкальциемии. При недостаточной эффективности или при рецидиве гиперкальциемии возможно повторное введение.

Концентрация альбумин-корригированного кальция сыворотки крови (ммоль/л) рассчитывается по формуле:

кальций сыворотки (ммоль/л) – $[0.02 \times \text{альбумин (г/л)}] + 0.8$

или в мг/дл:

кальций сыворотки (мг/дл) $+ 0.8 \times [4 - \text{альбумин (г/дл)}]$.

Для перевода значений альбумин-корригированного кальция сыворотки крови, выраженных в ммоль, в мг/дл нужно произвести умножение на 4.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Метастатическое поражение костей

При легкой степени нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) ≥ 50 и < 80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Пациентам со средней степенью (клиренс креатинина ≥ 30 и < 50 мл/мин) или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) с метастатическим поражением костей, обусловленным раком молочной железы, следует проводить терапию против костных осложнений с учетом рекомендаций, представленных в таблице 1.

Таблица 1 Рекомендации по дозированию ибандроновой кислоты у пациентов с нарушением функции почек и с метастатическим поражением костей, обусловленным раком молочной железы

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза/длительность инфузии ¹	Объем инфузии ²
≥ 50 и < 80	6 мг/15 минут	100 мл
≥ 30 и < 50	4 мг/1 час	500 мл
< 30	2 мг/1 час	500 мл

¹ – при введении 1 раз в 3–4 недели

² – 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы

У пациентов с КК < 50 мл/мин эффективность и безопасность 15-минутной инфузии не изучались.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность ибандроновой кислоты у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Ибандроновая кислота вводится только специалистом.

Препарат Ибандроновая кислота предназначен только для внутривенного введения. Следует избегать случайного внутриартериального введения или попадания в окружающие ткани, что может привести к их повреждению.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий использовать однократно. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски. Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует вводить в виде внутривенной инфузии.

Инструкции по разбавлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ибандроновой кислоте или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Гипокальциемия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гипокальциемия

До начала терапии препаратом Ибандроновая кислота следует скорректировать гипокальциемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Если пациент получает с пищей недостаточно кальция и витамина Д, то следует дополнительно принимать их в виде пищевых добавок.

Возможно развитие гипокальциемии. В таком случае пациентам следует проводить соответствующую коррекцию уровня кальция в сыворотке крови.

Почечная недостаточность

В клинических плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях при участии пациентов с метастатическим поражением костей при раке молочной железы данные о нарушении функции почек при длительном применении ибандроновой кислоты отсутствуют. Несмотря на это, в соответствии с клинической оценкой каждого пациента следует контролировать функцию почек, содержание кальция, фосфора и магния в сыворотке крови во время лечения.

Сердечная недостаточность

Следует избегать гипергидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

Анафилактические реакции/шок

У пациентов, получавших лечение ибандроновой кислотой для внутривенного введения, были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом.

Во время внутривенного введения препарата Ибандроновая кислота следует проводить мониторинг состояния пациента, а также обеспечить доступность соответствующей медицинской помощи. При выявлении анафилактической или другой тяжелой реакции гиперчувствительности/аллергической реакции необходимо немедленно прервать инфузию и начать соответствующее лечение.

Остеонекроз челюсти

При применении бисфосфонатов редко отмечались случаи развития остеонекроза челюсти. Большинство случаев зарегистрировано у пациентов с онкологическими заболеваниями во время стоматологических процедур, несколько случаев – у пациентов с постменопаузальным остеопорозом или другими заболеваниями. Факторы риска развития остеонекроза челюсти включают установленный диагноз рака, сопутствующую терапию

(химиотерапию, включая ингибиторы ангиогенеза, лучевую терапию, глюкокортикостероиды) и другие нарушения (анемию, коагулопатию, инфекцию, заболевания зубов). Большинство случаев отмечено при внутривенном введении бисфосфонатов, но отдельные случаи наблюдались у пациентов, получавших препараты перорально.

Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бисфосфонатами может усилить проявление остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли риск возникновения остеонекроза отмена бисфосфонатов у пациентов при необходимости проведения стоматологических процедур. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза. У пациентов, получающих терапию бисфосфонатами, включая ибандроновую кислоту, отмечались случаи развития остеонекроза других челюстно-лицевых областей, в том числе наружного слухового канала. Дополнительные факторы риска могут включать повторяющиеся мелкие травмы (например, регулярное использование ватных палочек). Факторы риска развития остеонекроза совпадали с таковыми при остеонекрозе челюсти. Пациентов, получающих бисфосфонаты и имеющих нарушения со стороны органа слуха, включая хронические ушные инфекции, следует мониторировать на предмет развития остеонекроза.

Атипичные переломы бедра

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза. Поперечные и короткие косые переломы могут быть локализованы по всей длине бедренной кости от малого вертела до надмыщелкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходит спонтанно или в результате небольших травм. За недели или месяцы до возникновения завершеного перелома бедра некоторые пациенты испытывают боль в бедре или в паховой области, которая часто сопровождается рентгенологическими признаками стрессового перелома. По причине того, что атипичные переломы часто являются двусторонними, необходимо контролировать состояние другого бедра у пациентов с диафизарным переломом бедренной кости на фоне применения бисфосфонатов. Отмечено плохое заживление атипичных переломов. При подозрении на наличие атипичного перелома и до получения результатов обследования следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии бисфосфонатами, исходя из оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае.

Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать о любой боли в бедре или в паховой области во время терапии бисфосфонатами. При наличии данных симптомов необходимо провести обследование для выявления неполного перелома бедра.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, поэтому может считаться препаратом, не содержащим натрий.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Маловероятно наличие клинически значимых лекарственных взаимодействий. Ибандроновая кислота выводится только через почки и не подвергается биотрансформации. Путь выведения ибандроновой кислоты не включает какие-либо транспортные системы, участвующие в выведении других препаратов. Ибандроновая кислота не ингибирует и не индуцирует (показано в исследованиях на крысах) активность основных изоферментов системы цитохрома P450. В терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови, поэтому возможность лекарственного взаимодействия, обусловленного вытеснением лекарств из участков связывания с белками, невелика. Не было выявлено признаков межлекарственного взаимодействия при одновременном назначении с мелфаланом/преднизолоном у пациентов с множественной миеломой. В клинических исследованиях назначение ибандроновой кислоты сопровождалось одновременным приемом различных противоопухолевых препаратов, диуретиков, антибиотиков и анальгетических средств без признаков клинически значимого взаимодействия.

При внутривенном введении у здоровых добровольцев и пациенток в постменопаузе ранитидин увеличивал биодоступность ибандроновой кислоты на 20% (однако, данное значение находится в границах нормальных значений биодоступности ибандроновой кислоты), что вероятно обусловлено снижением кислотности желудочного сока. Коррекции дозы препарата при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH желудка, не требуется.

Взаимодействие между ибандроновой кислотой и тамоксифеном, заместительной гормонотерапией (терапия препаратами эстрогена) у пациенток в постменопаузе, отсутствует.

Следует соблюдать осторожность при назначении бисфосфонатов с аминогликозидами, поскольку оба лекарственных вещества могут снижать уровень кальция в сыворотке крови

на длительное время. Следует также обратить внимание на возможное наличие одновременной гипомagneмии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не следует применять препарат Ибандроновая кислота во время беременности.

В ходе доклинических исследований не обнаружено фетотоксического или тератогенного действия. Обнаружено увеличение частоты висцеральных аномалий (синдром сужения лоханочно-мочеточникового сегмента).

Опыта клинического применения ибандроновой кислоты у беременных женщин нет.

Лактация

Неизвестно, выводится ли ибандроновая кислота с грудным молоком у женщин. В исследованиях на крысах обнаружено наличие небольшого количества ибандроновой кислоты в молоке после внутривенного введения препарата. Не следует применять препарат Ибандроновая кислота в период кормления грудью.

Фертильность

В ходе доклинических исследований было выявлено нарушение фертильности, а также уменьшение количества эмбрионов (мест имплантации), нарушение нормального процесса родов (дистоция).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния ибандроновой кислоты на способность к вождению транспортных средств или работу с машинами и механизмами не проводились.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями являлись анафилактическая реакция/шок, атипичные переломы бедренной кости, остеонекроз челюсти и воспалительные заболевания глаз (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 перечислены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы при внутривенном введении ибандроновой кислоты в дозе 2 мг и 4 мг с целью лечения гиперкальциемии при злокачественных заболеваниях, при внутривенном введении ибандроновой кислоты в дозе 6 мг с 4-х недельным интервалом для лечения метастатического поражения костей, а также из пострегистрационного опыта.

Нежелательные реакции представлены по классам систем и органов в соответствии с медицинским словарем для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота

возникновения нежелательных реакций определялась как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2 Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении ибандроновой кислоты

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекции	Часто
	Цистит, вагинит, кандидоз полости рта	Нечасто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Доброкачественные новообразования кожи	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия, нарушение гемостаза	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности*, ангионевротический отек*	Очень редко
	Анафилактические реакции/шок*, обострение бронхиальной астмы*	Частота неизвестна
Эндокринные нарушения	Нарушение со стороны околощитовидных желез	Часто
Нарушения метаболизма и питания	Гипокальциемия	Часто
	Гипофосфатемия	Нечасто
Психические нарушения	Нарушение сна, тревожность, эмоциональная лабильность	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия)	Часто
	Цереброваскулярные нарушения, корешковый синдром, амнезия, мигрени, невралгия, проходящая парестезия и гиперестезия, паросмия (нарушение восприятия запахов)	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Катаракта	Часто
	Воспалительные заболевания глаз, такие как эписклерит*, склерит* и увеит*	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Снижение слуха	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Блокада ножки пучка Гиса	Часто
	Ишемия миокарда, кардиоваскулярные нарушения, учащение сердцебиения	Нечасто
Нарушения со стороны	Фарингит	Часто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Отек легких, стридор	Нечасто
	Бронхоспазм*	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, диарея, рвота, диспепсия, поражение зубов	Часто
	Гастроэнтерит, гастрит, дисфагия, хейлит, изъязвление в полости рта	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Холелитиаз	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Заболевания кожи, экхимоз	Часто
	Кожная сыпь, алопеция	Нечасто
	Тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона*, мультиформную эритему*, буллезный дерматит*	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Остеоартрит, миалгия, артралгия, нарушение функции суставов, боль в костях	Часто
	Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости* (характерно для класса бисфосфонатов)	Редко
	Остеонекроз челюсти и других челюстно-лицевых областей, включая наружный слуховой канал*	Очень редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Задержка мочи, кисты почек	Нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Тазовая боль	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышение температуры тела, астения, периферические отеки, жажда, гриппоподобный синдром	Часто
	Гипотермия	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина	Часто
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови, снижение массы тела	Нечасто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Повреждение, боль в месте инъекции	Нечасто

* выявлено при пострегистрационном применении.

Описание отдельных нежелательных реакций

Воспалительные заболевания глаз

При терапии бисфосфонатами, включая ибандроновую кислоту, сообщалось о воспалительных заболеваниях глаз, таких как эписклерит, склерит и увеит. В некоторых

случаях, несмотря на проводимое лечение, выздоровление наступало только после отмены бисфосфонатов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В настоящее время сообщений об острой передозировке ибандроновой кислоты при пероральном приеме или внутривенном введении нет.

Специфическая информация о лечении в случае передозировки препарата отсутствует. Однако, при передозировке ибандроновой кислоты, принятой внутрь, возможно развитие нежелательных явлений, таких как: расстройство желудка, изжога, эзофагит, гастрит или язва.

Для связывания ибандроновой кислоты, принятой внутрь, следует использовать молоко или антациды. Из-за риска раздражения пищевода нельзя вызывать рвоту и необходимо оставаться в выпрямленном положении стоя.

Проведение стандартных процедур гемодиализа приводит к значительному снижению концентрации ибандроновой кислоты в плазме крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей, бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA06.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Ингибитор костной резорбции, азотсодержащий бисфосфонат. Оказывает специфическое селективное действие на костную ткань благодаря высокой аффинности к минеральным компонентам кости. Подавляет активность остеокластов, снижает частоту скелетных осложнений при злокачественных заболеваниях.

Ибандроновая кислота уменьшает остеокласт-ассоциированное высвобождение факторов роста опухоли, тормозит распространение и инвазию клеток опухоли, проявляет синергетический эффект с таксанами *in vitro*. Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную блокадой функции половых желез, ретиноидами, опухолевыми процессами или введением экстрактов опухолевой ткани *in vivo*.

В дозах, значительно превышающих фармакологически эффективные, ибандроновая кислота не влияет на минерализацию костной ткани.

При гиперкальциемии ингибирующее действие ибандроновой кислоты на индуцированный опухолью остеолит и, в частности, на сопутствующую опухолевому процессу гиперкальциемию сопровождается снижением уровня кальция в сыворотке крови и экскреции кальция с мочой. В большинстве случаев содержание кальция в крови нормализуется в течение 4–7 дней после введения препарата. Медиана времени до повторного повышения сывороточного альбумин-корректированного кальция до 3 ммоль/л — 18–26 дней.

Ибандроновая кислота предотвращает развитие новых и снижает рост уже имеющихся костных метастазов, что приводит к снижению частоты скелетных осложнений, интенсивности болевого синдрома, потребности в проведении лучевой терапии и хирургических вмешательств по поводу метастатического процесса в костях, тем самым приводя к значительному улучшению качества жизни пациентов.

Ибандроновая кислота дозозависимо ингибирует опухолевый остеолит, что определяется при помощи маркеров костной резорбции (пиридинолин и дезоксипиридинолин).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема ибандроновая кислота быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) 0,5–2 ч (медиана — 1 ч) после приема натощак, абсолютная биодоступность — 0,6%. Одновременный прием пищи или напитков (кроме чистой воды) снижает биодоступность ибандроновой кислоты на 90%. Употребление пищи или напитков через 30 минут после приема ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность на 30%. При приеме ибандроновой кислоты за 60 минут до приема пищи значимого снижения биодоступности не наблюдается. Концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови увеличивается

пропорционально дозе введенного внутривенно (в дозе до 6 мг) или принятого внутрь препарата (в дозе до 100 мг).

Биодоступность ибандроновой кислоты снижается до 75% при ее приеме через 2 часа после приема пищи, в связи с чем ибандроновую кислоту в виде таблеток рекомендуется принимать натощак с последующим приемом пищи не ранее чем через 30 минут.

Распределение

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. Кажущийся конечный объем распределения составляет 90 л; количество препарата в костной ткани обычно достигает 40–50% от циркулирующей в крови дозы. Связь с белками плазмы крови при терапевтических концентрациях препарата составляет 87%. Таким образом, вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия вследствие вытеснения из связи с белками достаточно низкая.

Биотрансформация

Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется (как у людей, так и у животных), нет.

Элиминация

40–50% количества препарата, циркулирующего в крови, проникает в костную ткань и накапливается в ней, оставшийся препарат выводится в неизменном виде почками. Невсосавшийся препарат после перорального введения выводится в неизменном виде с калом.

Величина наблюдаемого кажущегося конечного периода полувыведения варьирует в широких пределах (10–60 ч) и зависит от дозы препарата и чувствительности анализа. Концентрация препарата в крови снижается быстро и достигает 10% от максимальной через 3 ч после внутривенного введения и через 8 ч после приема внутрь.

После 12 месяцев перорального приема пациентами с остеопорозом наблюдалась не более чем двукратная кумуляция препарата в плазме крови. При внутривенном введении ибандроновой кислоты с интервалом 4 недели в течение 48 недель у пациентов с метастатическим поражением костей системной кумуляции не отмечено.

Общий клиренс ибандроновой кислоты низкий со средними значениями 84–160 мл/мин. Почечный клиренс (60 мл/мин у здоровых женщин в менопаузе) обуславливает 50–60% общего клиренса и зависит от клиренса креатинина. Разница между общим и почечным клиренсом отражает захват вещества в костной ткани.

Почечная недостаточность

Экспозиция ибандроновой кислоты у пациентов с различными нарушениями функции

почек зависит от клиренса креатинина.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек ($КК < 30$ мл/мин) после однократной внутривенной инъекции 2 мг ибандроновой кислоты (15-минутная инфузия) отмечалось увеличение средней AUC_{0-24} (площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время») на 110% по сравнению со здоровыми добровольцами. После однократной внутривенной инъекции 6 мг ибандроновой кислоты (15-минутная инфузия) средняя AUC_{0-24} была выше на 14% у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (среднее значение $КК = 68,1$ мл/мин) и на 86% у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (среднее значение $КК = 41,2$ мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами (среднее значение $КК = 120$ мл/мин). Средняя C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) не возрастала у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и увеличивалась на 12% у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести. Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести ($КК \geq 50$ и < 80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести ($КК \geq 30$ и < 50 мл/мин) или с тяжелым нарушением функции почек ($КК < 30$ мл/мин) с метастатическим поражением костей при раке молочной железы, при прохождении терапии, направленной против костных осложнений, необходима коррекция дозы препарата.

37% ибандроновой кислоты выводится из организма во время стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа.

Печеночная недостаточность

Данные о фармакокинетике ибандроновой кислоты у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. Печень не играет существенной роли в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, а выводится через почки или связывается в костной ткани. У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Кроме того, в терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови (85%), поэтому, вероятно, что гипопротеинемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации ибандроновой кислоты в плазме крови.

Лица пожилого возраста

Изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста (многофакторный анализ). Следует учитывать возможное снижение функции почек у пожилых пациентов.

Пол

Фармакокинетика и биодоступность ибандроновой кислоты не зависят от пола.

Раса

Не выявлено клинически значимых межрасовых различий распределения ибандроновой кислоты у лиц европеоидной и монголоидной рас. Относительно негроидной расы данных недостаточно.

Дети

Данные о применении ибандроновой кислоты у лиц моложе 18 лет отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия ацетата тригидрат

Уксусная кислота ледяная

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Ибандроновую кислоту не следует смешивать с растворами, содержащими кальций.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Разбавленный раствор

Разбавленный раствор для инфузии хранить не более 24 часов при температуре 2–8°C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Ибандроновая кислота, 2 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 2 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла типа I, герметично укупоренные пробками из бромбутиловой резины и колпачками алюминиево-пластиковыми. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Ибандроновая кислота, 6 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

По 6 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла типа I, герметично укупоренные пробками из бромбутиловой резины и колпачками алюминиево-пластиковыми. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Неиспользованный раствор уничтожить. Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Ибандроновая кислота с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Содержимое флакона должно использоваться следующим образом:

Метастатическое поражение костей

Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует развести в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях

Концентрат для приготовления раствора для инфузий разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или в 500 мл 5% раствора декстрозы.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: 117418, Россия, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д. 28, помещ. 1/2.

Тел.: +7 (495) 601 91 35

e-mail: info@axelpharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АксельФарм»

Юридический адрес: 117418, Россия, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Черемушки, ул. Цюрупы, д. 28, помещ. 1/2.

Тел.: +7 (495) 601 91 35

e-mail: info@axelpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ибандроновая кислота доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.