

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

Резовива, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ибандроновая кислота.

Каждая таблетка содержит 150 мг ибандроновой кислоты.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 162,75 мг (см. раздел 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

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

Препарат Резовива показан к применению у взрослых пациентов (18 лет и старше) для лечения постменопаузального остеопороза с целью предупреждения переломов.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца), за 60 мин до первого в данный день приема пищи, жидкости (кроме воды) (см. раздел 4.5.) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций).

В случае пропуска планового приема следует принять одну таблетку препарата Резовива 150 мг, если до запланированного приема больше 7 дней, и далее принимать препарат Резовива 1 раз в месяц в соответствии с установленным графиком. Если до следующего запланированного приема менее 7 дней, необходимо ждать до следующего по плану приема и далее продолжить прием в соответствии с установленным графиком, т.к. нельзя принимать больше 1 таблетки препарата Резовива в неделю.

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушением функции печени*

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

При слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

При клиренсе креатинина < 30 мл/мин применение препарата Резовива не рекомендуется, так как опыт клинического применения ограничен (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлены (см. разделы 5.1. и 5.2.).

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема препарата Резовива. Таблетки нельзя жевать или рассасывать из-за возможного изъязвления верхних

отделов желудочно-кишечного тракта. Нельзя использовать минеральные воды, которые содержат много кальция.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.
- Гипокальциемия. До начала применения ибандроновой кислоты, так же как при назначении всех бисфосфонатов, используемых для лечения остеопороза, следует устранить гипокальциемию.
- Как и для других бисфосфонатов, противопоказанием являются поражения пищевода, приводящие к задержке его опорожнения, такие как стриктура или ахалазия (см. раздел 4.4.).
- Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин (см. 4.2. и 4.4.).
- Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел 4.2. и 5.2.).
- Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Остеопороз может быть подтвержден при выявлении низкой минеральной плотности костной ткани (МПК) (Т индекс < -2.0 SD [Standard deviation – стандартное отклонение]) и перелома (в т.ч. в анамнезе) или низкой МПК (Т индекс < -2.0 SD) при отсутствии подтвержденного перелома.

Препарат следует принимать с осторожностью при активных патологических процессах, локализованных в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (например, установленный пищевод Баррета, дисфагия, другие заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язвы).

Гипокальциемия

До начала применения ибандроновой кислоты следует скорректировать гипокальциемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. Если пациент получает с пищей недостаточно кальция и витамина D, то следует дополнительно принимать их в виде пищевых добавок.

Раздражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Применение пероральных бисфосфонатов может привести к местному раздражению слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. В связи с возможным раздражающим действием препарата и ухудшением течения имеющегося основного заболевания ЖКТ, следует соблюдать осторожность при назначении ибандроновой кислоты пациентам с активными патологическими процессами, локализованными в верхних отделах ЖКТ (например, установленный пищевод Баррета, дисфагия, другие заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язвы).

У пациентов, получающих лечение пероральными бисфосфонатами, описаны случаи появления нежелательных реакций (НР), таких как эзофагит, язвы или эрозии пищевода, изредка сопровождающиеся кровотечением или развитием в дальнейшем стриктур или перфораций пищевода. В некоторых случаях НР были тяжелыми и требовали госпитализации. Вероятно, риск развития тяжелых НР со стороны пищевода выше у пациентов, не соблюдающих режим дозирования и/или продолжающих принимать пероральные бисфосфонаты после появления симптомов, указывающих на раздражение

пищевода. Пациенты должны внимательно ознакомиться с рекомендациями по приему препарата и тщательно соблюдать их (см. раздел 4.2.).

Врачи должны быть особенно внимательны к любым признакам или симптомам, указывающим на возможные реакции со стороны пищевода, а пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекратить прием ибандроновой кислоты и обратиться к врачу в случае появления у них дисфагии, боли при глотании или за грудиной, появлении или усилении изжоги.

При применении пероральных бисфосфонатов (пострегистрационное наблюдение) описаны отдельные случаи развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, иногда тяжелой и осложненной, хотя в клинических исследованиях повышения риска данных заболеваний не наблюдалось.

Так как применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и бисфосфонатов может сопровождаться раздражением слизистой оболочки ЖКТ, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП с ибандроновой кислотой.

Остеонекроз челюсти

При применении бисфосфонатов отмечены случаи остеонекроза челюсти (см. раздел 4.8.). Большинство случаев зарегистрировано у онкологических пациентов во время стоматологических процедур, несколько случаев – у пациентов с постменопаузальным остеопорозом или другими заболеваниями. Факторы риска развития остеонекроза челюсти включают установленный диагноз «рак», сопутствующую терапию (химиотерапию, включая ингибиторы ангиогенеза, лучевую терапию, кортикостероиды) и другие нарушения (анемию, коагулопатию, инфекцию, имеющиеся заболевания зубов). Большинство зарегистрированных случаев отмечено при внутривенном назначении бисфосфонатов, но отдельные случаи наблюдались у пациентов, получавших препараты внутрь.

Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бисфосфонатами может усилить проявления остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли отмена бисфосфонатов риск возникновения остеонекроза. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.

Остеонекроз наружного слухового канала

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 подвертельные и диафизарные переломы бедра

Сообщалось об атипичных подвертельных и диафизарных переломах бедренной кости при терапии бисфосфонатами, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза. Поперечные и короткие косые переломы могут возникать в любом месте бедренной кости от малого вертела до надмыщелкового возвышения. Эти переломы возникают спонтанно или в результате небольших травм. За недели или месяцы до возникновения перелома некоторые пациенты испытывают боль в бедре или паховой области, которая часто сопровождается рентгенологическими признаками стрессового перелома. Переломы часто бывают двусторонними, поэтому у пациентов, получавших бисфосфонаты и перенесших диафизарный перелом бедренной кости, следует контролировать состояние другого бедра. Сообщалось также о плохом заживлении этих переломов.

При подозрении на наличие атипичного перелома бедренной кости и до получения результатов обследования следует рассмотреть возможность о прекращении терапии бисфосфонатами, исходя из оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае. Во время лечения бисфосфонатами следует рекомендовать пациентам сообщать о любой боли в бедре или паховой области, а любого пациента с такими симптомами следует обследовать на предмет выявления неполного перелома бедренной кости.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие лекарственного препарата и пищи

Пероральная биодоступность ибандроновой кислоты обычно снижается в присутствии еды. Продукты, содержащие кальций и другие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), в том числе молоко и твердая пища, могут нарушать всасывание препарата (что согласуется с данными исследований на животных), их следует употреблять не ранее чем через 60 мин после перорального приема ибандроновой кислоты.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Так как ибандроновая кислота не ингибирует основные изоферменты системы цитохрома P450, а в исследованиях на крысах было показано отсутствие ее индуцирующего влияния, то наличие клинически значимых межлекарственных взаимодействий маловероятно. В терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови, и поэтому маловероятно, что она будет вытеснять из участков связывания с белками другие лекарственные средства. Ибандроновая кислота выводится только через почки и не подвергается какой-либо биотрансформации. По-видимому, путь выведения ибандроновой кислоты не включает какие-либо транспортные системы, участвующие в выведении других препаратов.

Бисфосфонаты и нестероидные противовоспалительные препараты могут вызывать раздражение слизистой оболочки ЖКТ. Следует проявлять особую осторожность при применении НПВП одновременно с ибандроновой кислотой. В клиническом исследовании при участии женщин в постменопаузе с остеопорозом (BM16549) при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты или других НПВП и ибандроновой кислоты (2,5 мг ежедневно или 150 мг один раз в месяц) в течение 1 года частота побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ была одинаковой.

Блокаторы H₂-рецепторов и ингибиторы протонной помпы

В исследовании BM16549 при участии 1500 пациентов проводилось сравнение режимов дозирования ибандроновой кислоты (ежедневно и один раз в месяц); из них 14 % испытуемых также принимали блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонного насоса. Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ при разных режимах дозирования (ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц и 2,5 мг ежедневно) была одинаковой.

В исследованиях при участии здоровых добровольцев (мужчин) и женщин в постменопаузе *ранитидин* внутривенно увеличивал биодоступность ибандроновой кислоты на 20 %, вероятно, за счет уменьшения кислотности желудочного сока. Однако, данное увеличение находится в пределах границ нормы биодоступности ибандроновой кислоты. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется.

В фармакокинетических исследованиях при участии женщин в постменопаузе было показано отсутствие какого-либо межлекарственного взаимодействия ибандроновой

кислоты с тамоксифеном или гормонозаместительной терапией (эстроген). Также не было выявлено признаков межлекарственного взаимодействия при одновременном применении ибандроновой кислоты и мелфалана/преднизолона у пациентов с множественной миеломой.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не следует применять ибандроновую кислоту во время беременности.

У крыс и кроликов, получавших ибандроновую кислоту перорально, не обнаружено признаков прямого эмбриотоксического или тератогенного действия; не обнаружено неблагоприятного влияния на развитие потомства у крыс F1. Неблагоприятные эффекты ибандроновой кислоты в исследованиях репродуктивной токсичности у крыс были такими же, как у всех бисфосфонатов – уменьшение количества эмбрионов, нарушение процесса родов (дистоция), увеличение частоты висцеральных аномалий (синдром сужения лоханочно-мочеточникового сегмента). Специальных исследований режима приема препарата один раз в месяц не проводилось.

Опыта клинического применения ибандроновой кислоты у беременных женщин нет.

Лактация

Выводится с молоком у крыс. У лактирующих крыс при внутривенном введении ибандроната в дозах 0,08 мг/кг в день наибольшая концентрация ибандроновой кислоты в грудном молоке наблюдалась в первые 2 часа после внутривенного введения и составляла 8,1 нг/мл. Через 24 ч концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови и молоке была одинаковой и составляла 5 % от максимальной.

Неизвестно, выводится ли ибандроновая кислота с грудным молоком у женщин. Не следует применять ибандроновую кислоту в период кормления грудью.

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

Исследований о влиянии приема ибандроновой кислоты на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось. Препарат вызывает нежелательные явления, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми НР являлись артралгия и гриппоподобный синдром, которые наблюдались обычно после приема первой дозы ибандроновой кислоты, характеризовались слабой или умеренной степенью интенсивности, небольшой продолжительностью и разрешались без лечения (см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже). Наиболее серьезные НР, о которых сообщалось при применении ибандроновой кислоты, включают анафилактические реакции/шок, атипичные переломы бедренной кости, остеонекроз челюсти, раздражение ЖКТ, воспалительные заболевания глаз, нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.

Оценка безопасности применения ибандроновой кислоты (2,5 мг ежедневно) проводилась в четырех плацебо контролируемых клинических исследованиях (N=1251). Большинство пациенток, участвующих в этих исследованиях, ранее принимало участие в основном 3-х летнем исследовании MF4411. Общий профиль безопасности применения ибандроновой кислоты (2,5 мг ежедневно) во всех вышеперечисленных исследованиях был сходен с таковым при применении плацебо.

В 2-х летнем исследовании (BM16549) при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом, общий профиль безопасности применения ибандроновой кислоты 150 мг один раз в месяц был сходен с таковым при применении ибандроновой кислоты 2,5 мг

ежедневно. Общая доля пациентов, у которых были выявлены НР, составляла 22,7 % и 25,0 % после года и 2-х лет приема ибандроновой кислоты 150 мг один раз в месяц, соответственно. В большинстве случаев НР были по интенсивности слабо или умеренно выражены и не приводили к отмене препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, имеющие причинно-следственную связь с приемом ибандроновой кислоты (по мнению исследователей), распределены по системно-органным классам и перечислены ниже.

Для описания частоты НР используются следующие категории: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$) редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения. В каждой подгруппе НР расположены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные при применении ибандроновой кислоты в клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде

Системно-органные классы	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности.
	Очень редко	Анафилактические реакции / шок*†, аллергические реакции, в частности, обострение бронхиальной астмы †.
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль.
	Нечасто	Головокружение.
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Воспалительные заболевания глаз *†.
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота.
	Нечасто	Эзофагит, включая изъязвление пищевода или стриктуры, дисфагия, рвота, метеоризм.
	Редко	Дуоденит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь.
	Редко	Ангioneвротический отек, отек лица, крапивница.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Артралгия, миалгия, костно-мышечные боли, мышечные спазмы, скелетно-мышечная скованность.
	Нечасто	Боли в спине.

	Редко	Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости†.
	Очень редко	Остеонекроз челюсти*† и других челюстно-лицевых областей, включая наружный слуховой канал*†.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Гриппоподобный синдром*.
	Нечасто	Утомляемость.

* См. ниже.

† Выявлено в ходе пострегистрационного применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

НР со стороны ЖКТ

В клинических исследованиях при участии пациентов с наличием в анамнезе заболеваний ЖКТ, включая пептическую язву без случаев недавнего кровотечения или госпитализации, а также пациентов с диспепсией или рефлюксом, получающих необходимую терапию, не было обнаружено различий во встречаемости нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме ибандроновой кислоты в различных режимах дозирования (2,5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц).

В исследовании BM16549 после первого и второго года приема ибандроновой кислоты не было отмечено различий в лабораторных показателях в обеих группах с различными режимами дозирования (2,5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц).

Гриппоподобный синдром

Гриппоподобный синдром может включать острофазные реакции или симптомы, такие как миалгия, артралгия, лихорадка, озноб, утомляемость, тошнота, потеря аппетита или боли в костях.

Остеонекроз челюсти

Большинство случаев остеонекроза челюсти, развившегося при применении бисфосфонатов, зарегистрировано у онкологических пациентов, несколько случаев – у пациентов с остеопорозом. Остеонекроз челюсти, главным образом, был ассоциирован с удалением зуба и/или локальной инфекцией (в частности, остеомиелитом). К другим факторам риска развития остеонекроза челюсти относят установленный диагноз онкологического заболевания, химиотерапию (включая ингибиторы ангиогенеза), лучевую терапию, применение глюкокортикостероидов и недостаточную гигиену полости рта (см. раздел 4.4).

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.

Анафилактические реакции/шок

При лечении ибандроновой кислотой для внутривенного введения были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Были зарегистрированы тяжелые кожные НР, включая синдром Стивенса-Джонсона, мультиформную эритему и буллезный дерматит.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

НР со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как расстройства желудка, изжога, эзофагит, гастрит, язва верхних отделов ЖКТ или гипокальциемии.

Лечение

Информация о лечении в случае передозировки ибандроновой кислотой отсутствует. Для связывания ибандроновой кислоты можно применять молоко или антациды. Из-за риска раздражения пищевода не следует вызывать рвоту и необходимо оставаться в выпрямленном положении стоя.

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

Ибандроновая кислота – высокоактивный азотсодержащий бисфосфонат, ингибитор костной резорбции и активности остеокластов. Ибандроновая кислота тормозит костную резорбцию и не оказывает прямого влияния на формирование костной ткани. У женщин в постменопаузе снижает повышенную скорость обновления костной ткани до уровня репродуктивного возраста, что приводит к прогрессирующему увеличению костной массы.

Фармакодинамические эффекты

Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную прекращением функции половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей *in vivo*. В исследованиях на молодых (быстрорастущих) крысах ибандроновая кислота также ингибировала эндогенную костную резорбцию, что приводило к увеличению костной массы по сравнению с животными контрольной группы.

В экспериментальных моделях на животных было подтверждено, что ибандроновая кислота является мощным ингибитором активности остеокластов и не нарушает минерализацию костей даже при назначении в дозах, более чем в 5000 раз превышающих дозы для лечения остеопороза.

При длительном применении ибандроновой кислоты в двух различных режимах дозирования (ежедневный или интермиттирующий прием препарата с длительным периодом без лечения) в исследованиях у крыс, собак и обезьян наблюдалось образование новой нормальной костной ткани и/или увеличение механической прочности даже при применении доз, превышающих терапевтические, включая дозы токсического диапазона. Эффективность применения ибандроновой кислоты в обоих режимах была подтверждена в клиническом исследовании MF4411 – ежедневный прием 2,5 мг или интермиттирующий прием 20 мг препарата с периодом 9–10 недель без лечения приводил к уменьшению частоты возникновения переломов.

У женщин в постменопаузе пероральный прием ибандроновой кислоты (и ежедневный, и интермиттирующий прием препарата с периодом 9–10 недель без лечения) приводил к биохимическим изменениям, характерным для дозо-зависимого ингибирования костной резорбции, в том числе к снижению концентрации биохимических маркеров расщепления костного коллагена (деоксипиридинолина и перекрестно сшитых C- и N-телопептидов коллагена I типа) в моче.

После прекращения лечения происходит возвращение к прежнему, отмечавшемуся до лечения, повышенному уровню костной резорбции, характерному для постменопаузального остеопороза.

Гистологический анализ костных биоптатов, взятых у женщин в постменопаузе на втором и третьем году лечения, показал наличие нормальной костной ткани, а также отсутствие дефектов минерализации.

В исследовании биоэквивалентности 1-й фазы, проводимого при участии 72 женщин в постменопаузе, испытуемые получали перорально ибандроновую кислоту 150 мг каждые 28 дней (всего 4 дозы). В этом исследовании было обнаружено, что уменьшение концентрации перекрестно сшитого С-телопептида коллагена I типа (СТХ) в сыворотке крови наблюдается уже в первые 24 часа после приема первой дозы (в среднем на 28 %), а среднее максимальное снижение концентрации (на 69 %) наблюдалось через 6 дней. После приема 3-й и 4-й доз среднее максимальное снижение концентрации через 6 дней после приема каждой дозы составляло 74 %, а через 28 дней после приема 4-й дозы среднее снижение концентрации составляло 56 %. При прекращении приема препарата после 4-й дозы концентрация биохимических маркеров показывала прекращение ингибирующего действия препарата в отношении костной резорбции.

Ибандроновая кислота не влияет на процесс пополнения пула остеокластов. Селективное действие ибандроновой кислоты на костную ткань обусловлено ее высоким сродством к гидроксиапатиту, составляющему минеральный матрикс кости.

Ежедневный или интермиттирующий прием ибандроновой кислоты приводит к снижению костной резорбции, что демонстрируется снижением концентрации биохимических маркеров костного ремоделирования в моче и сыворотке крови, увеличением МПК и снижением частоты переломов.

Высокая активность и широта терапевтического диапазона обеспечивают возможность гибкого режима дозирования в сравнительно низких дозах и интермиттирующего применения препарата с длительным периодом без лечения.

Клиническая эффективность и безопасность

Минеральная плотность костной ткани (МПК)

В 2-х летнем двойном слепом многоцентровом исследовании (BM16549) при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом (МПК поясничных позвонков: исходно Т-критерий ниже -2.5 SD), на основании увеличения показателей МПК было показано, что назначение ибандроновой кислоты в дозе 150 мг один раз в месяц характеризуется, по меньшей мере, такой же эффективностью, как и прием препарата в дозе 2,5 мг ежедневно.

Данные, полученные при проведении первичного анализа после первого года исследования, были подтверждены при проведении последующего анализа после второго года исследования.

Таблица 2. Среднее увеличение МПК поясничных позвонков, бедра, шейки бедра и вертела по сравнению с исходными значениями, полученными после первого (первичный анализ) и второго года («per-protocol population» - лица, выполнившие условия протокола и завершившие исследование) исследования BM16549.

Среднее увеличение МПК по сравнению с исходными значениями % (доверительный интервал (ДИ) 95 %)	Первый год исследования BM16549 ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц (N=320)	Первый год исследования BM16549 ибандроновая кислота 2,5 мг ежедневно (N=318)	Второй год исследования BM16549 ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц (N=291)	Второй год исследования BM16549 ибандроновая кислота 2,5 мг ежедневно (N=294)
МПК поясничных позвонков L ₂ -L ₄	на 4.9 % (ДИ 4.4, 5.3)	на 3.9 % (ДИ 3.4, 4.3)	на 6.6 % (ДИ 6.0, 7.1)	на 5.0 % (ДИ 4.4, 5.5)
МПК бедра	на 3.1 % (ДИ 2.8, 3.4)	на 2.0 % (ДИ 1.7, 2.3)	на 4.2 % (ДИ 3.8, 4.5)	на 2.5 % (ДИ 2.1, 2.9)
МПК шейки бедра	на 2.2 % (ДИ 1.9, 2.6)	на 1.7 % (ДИ 1.3, 2.1)	на 3.1 % (ДИ 2.7, 3.6)	на 1.9 % (ДИ 1.4, 2.4)

МПК вертела	на 4.6 % (ДИ 4.2, 5.1)	на 3.2 % (ДИ 2.8, 3.7)	на 6.2 % (ДИ 5.7, 6.7)	на 4.0 % (ДИ 3.5, 4.5)
-------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

Кроме того, при проведении проспективного анализа было доказано, что ибандроновая кислота при режиме дозирования 150 мг один раз в месяц превосходит ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно по степени увеличения МПК поясничных позвонков (на первом году исследования $p=0.002$ и на втором году исследования p менее 0.001).

После первого года исследования (первичный анализ) у 91.3 % ($p=0.005$) пациентов, получавших ибандроновую кислоту 150 мг один раз в месяц, по сравнению с 84.0 % пациентов, получавших ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно, отмечалось увеличение МПК поясничных позвонков или сохранение ее исходного уровня. К концу второго года у 93.5 % ($p=0.004$) пациентов, получающих ибандроновую кислоту 150 мг один раз в месяц, и у 86.4 % пациентов, получавших ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно, наблюдался положительный ответ на терапию.

Относительно значений МПК бедра после первого года исследования у 90.0 % (p менее 0.001) пациентов, получающих ибандроновую кислоту 150 мг один раз в месяц, и у 76.7 % пациентов, получавших ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно, наблюдалось увеличение МПК или сохранение ее исходного уровня. К концу второго года у 93.4 % (p менее 0.001) пациентов, получающих ибандроновую кислоту 150 мг один раз в месяц, и у 78.4 % пациентов, получавших ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно, отмечалось увеличение МПК бедра или сохранение ее исходного уровня.

При использовании более строгого критерия, который включает в себя общую оценку МПК поясничных позвонков и бедра, к концу первого года исследования положительный ответ наблюдался у 83.9 % (p менее 0.001) пациентов, получающих ибандроновую кислоту 150 мг один раз в месяц, и у 65.7 % пациентов, получавших ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно. К концу второго года – у 87.1 % (p менее 0,001) пациентов, получающих препарат ибандроновую кислоту 150 мг один раз в месяц, и у 70.5 % пациентов, получавших ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно.

Биохимические маркеры костной резорбции

Клинически значимое снижение концентрации сывороточного СТХ получено через 3, 6, 12 и 24 месяца терапии. Через год терапии ибандроновой кислотой 150 мг один раз в месяц (первичный анализ) среднее снижение составляло 76 %, а при приеме ибандроновой кислоты в дозе 2,5 мг ежедневно – 67 %. К концу второго года исследования при приеме ибандроновой кислоты 150 мг один раз в месяц среднее снижение составляло 68 %, а при приеме в дозе 2,5 мг ежедневно – 62 %.

Снижение концентрации СТХ более 50 % по сравнению с исходным значением отмечено у 83.5 % ($p=0.006$) пациенток, получавших ибандроновую кислоту 150 мг один раз в месяц, и у 73.9 % пациенток, получавших препарат ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно, в течение первого года исследования. К концу второго года положительный ответ на терапию наблюдался у 78.7 % ($p=0.002$) пациенток, получающих ибандроновую кислоту 150 мг один раз в месяц, и у 65.6 % пациенток, получавших ибандроновую кислоту 2,5 мг ежедневно.

В исследовании BM16549 было показано, что назначения ибандроновой кислоты 150 мг один раз в месяц и 2,5 мг ежедневно относительно уменьшения риска переломов характеризуются, по меньшей мере, сходной эффективностью.

5.2. Фармакокинетические свойства

Не выявлено прямой зависимости эффективности ибандроновой кислоты от концентрации вещества в плазме крови. Сходная эффективность ибандроновой кислоты при приеме в разных режимах дозирования (ежедневно или с перерывами, составляющими несколько недель) была показана в различных исследованиях, проводимых как при участии добровольцев, так и в исследованиях на животных. Общая доза, получаемая на протяжении всего периода исследования, была идентичной. У крыс перерыв между приемами препарата

при интермиттирующем режиме дозирования составлял самое меньшее 6 недель, у собак - 11 недель, у обезьян – 30 дней и у людей - 9,5 недель.

Абсорбция

После перорального приема ибандроновая кислота быстро всасывается в верхних отделах ЖКТ. Концентрация в плазме крови дозозависимо увеличивается при увеличении дозы до 50 мг и значительно больше - при дальнейшем повышении дозы. Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) 0.5-2 ч (медиана -1 ч) после приема натошак, абсолютная биодоступность 0.6%. Одновременный прием пищи или напитков (кроме чистой воды) снижает биодоступность ибандроновой кислоты на 90%. При приеме ибандроновой кислоты за 60 мин до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается. Прием пищи или жидкости менее чем через 60 мин после ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность и вызывает увеличение МПК.

Распределение

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. Кажущийся конечный объем распределения составляет 90 л, а 40-50% от количества препарата, циркулирующего в крови, проникает в костную ткань и накапливается в ней. Связь с белками плазмы крови при терапевтических концентрациях достаточно низкая (около 85%), таким образом, вероятность межлекарственного взаимодействия вследствие вытеснения из связи с белками плазмы небольшая.

Биотрансформация

Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется у животных или у людей, нет.

Элиминация

Абсорбированная фракция ибандроновой кислоты выводится из кровотока через процесс абсорбции костной тканью (по оценкам, составляет 40-50% у женщин в постменопаузе), а оставшаяся часть выводится почками в неизменном виде. Не всосавшийся препарат выводится в неизменном виде с калом.

Величина наблюдаемого кажущегося конечного периода полувыведения варьирует в широких пределах (10-72 ч) и зависит от дозы препарата и чувствительности анализа. Концентрация препарата в плазме крови снижается быстро и составляет 10% от максимальной через 3 и 8 ч после внутривенного введения и перорального приема, соответственно. Общий клиренс ибандроновой кислоты низкий, его средние значения находятся в пределах 84-160 мл/мин. Почечный клиренс (60 мл/мин у здоровых женщин в постменопаузе) составляет 50-60% общего клиренса и зависит от клиренса креатинина. Разница между общим и почечным клиренсом отражает захват вещества в костной ткани.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пол

Фармакокинетика ибандроновой кислоты не зависит от пола.

Этническая принадлежность

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

Почечная недостаточность

У больных с нарушением функции почек почечный клиренс ибандроновой кислоты линейно зависит от клиренса креатинина (КК). Для больных с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (КК > 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется, по результатам исследования BM16549, где у большинства пациентов имелись нарушения функции почек. У больных с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин), получавших препарат в дозе 10 мг перорально в течение 21 дня, концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови была в 2-3 раза выше, чем у людей с нормальной функцией почек (общий клиренс 129 мл/мин). При тяжелом нарушении функции почек

общий клиренс ибандроновой кислоты снижается до 44 мл/мин. Однако увеличение системной концентрации не ухудшает переносимость препарата.

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 и путем связывания с костной тканью. Поэтому для больных с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Так как в терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови (85 %), вероятно, что гипопротейнемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации свободного вещества в крови.

Лица пожилого возраста

Изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста (многофакторный анализ). Следует учитывать возможное снижение функции почек у пожилых пациентов (см. подраздел «Пациенты с нарушением функции почек»).

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных токсический эффект наблюдался только при экспозиции препарата, существенно превышающей максимальную экспозицию препарата у человека, и поэтому представляется мало значимым для клинического использования препарата.

Мутагенность/канцерогенность/генотоксичность

Данных, указывающих на возможную канцерогенную и генотоксичную активность, не выявлено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Кросповидон

Повидон К-25

Стеариновая кислота

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Опадрай II 32K280000 белый:

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат

Титана диоксид (E171)

Триацетин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 таблетке в банки из полимерных материалов (полиэтилен высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренные крышкой из полимерных материалов (полипропилен), с капсулой с влагопоглотителем с контролем первого вскрытия. 1 банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Верейская, д. 29, стр. 134, этаж 4, ком. 22

Телефон: +7 (495) 796-94-33

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 121357, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, ул. Верейская, д. 29, стр. 134, этаж 4, ком. 22

Адрес: 121357, г. Москва, ул. Верейская, д.29, стр. 134, этаж 4, офис А 403

Телефон: +7 (495) 796-94-33

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru; npr@pharm-sintez.ru

Веб сайт: www.pharm-sintez.ru

Республика Казахстан

ТОО «LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST»

Адрес: 050047, Казахстан, город Алматы, Алатауский район, Микрорайон Саялы, д.16, кв.8

Телефон: +7 (7770) 64-27-02

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +375 29 895-15-88

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

Республика Армения

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +7 (903) 799-21-86

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»

Адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Телефон: +996 999 015045

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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