

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

БІВАЛОС®
(BIVALOS®)

Склад:

діюча речовина: 1 саше містить стронцію ранелату 2 г;

допоміжні речовини: аспартам (Е 951), мальтодекстрин, маніт (Е 421).

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування захворювань кісток. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Код АТСМ05В Х03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Остеопороз:

Лікування тяжкого остеопорозу з високим ризиком виникнення переломів:

- у жінок у постменопаузальному періоді;
- у дорослих чоловіків,

за умови, якщо не може бути призначена інша терапія для лікування остеопорозу внаслідок, наприклад, непереносимості, протипоказань та інше.

У жінок у постменопаузальному періоді стронцію ранелат зменшує ризик виникнення переломів стегна та хребців (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Рішення щодо призначення стронцію ранелату має базуватися на індивідуальній оцінці сукупних ризиків кожного пацієнта (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ), включаючи тромбоз глибоких вен та тромбоемболію легеневої артерії, у тому числі в анамнезі.

Тимчасова або довготривала іммобілізація (наприклад, післяопераційний період або тривалий постільний режим).

Встановлена ішемічна хвороба серця (у тому числі в анамнезі), захворювання периферійних артерій та /або цереброваскулярні захворювання.

Неконтрольована артеріальна гіпертензія.

Спосіб застосування та дози.

Лікування остеопорозу має бути ініційовано тільки за призначенням лікаря з досвідом лікування остеопорозу.

Для перорального застосування.

Рекомендована добова доза становить 2 г стронцію ранелату (1 саше) на добу.

У зв'язку з характером захворювання, з приводу якого проводять лікування, стронцію ранелат призначений для тривалого застосування.

Оскільки прийом їжі, молока й молочних продуктів може знизити всмоктування стронцію ранелату, препарат Бівалос® слід застосовувати в інтервалах між прийомами їжі. З огляду на повільне всмоктування препарату, Бівалос® рекомендується застосовувати перед сном, бажано не раніше ніж через 2 години після їди (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Вміст одного саше висипати у склянку, додати 1/3 склянки води (мінімум 30 мл) та розмішати гранули у воді до утворення суспензії (рівномірного розподілу гранул у воді). Хоча у дослідженнях із застосування препарату було продемонстровано, що стронцію ранелат у суспензії стабільний впродовж 24 годин після приготування, суспензію слід випити одразу ж після приготування.

Пацієнтам з остеопорозом, які застосовують стронцію ранелат, рекомендується застосовувати вітамін D і препарати кальцію у випадку, якщо недостатньо їхнього надходження з їжею.

Пацієнти літнього віку.

Ефективність і безпека стронцію ранелату були встановлені у різних вікових категоріях жінок у постменопаузальному періоді з остеопорозом (у тому числі 100-літніх на момент включення у дослідження).

Відсутня необхідність у корекції дози залежно від віку.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Стронцію ранелат не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв). Пацієнти з нирковою недостатністю легкого й середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-70 мл/хв) не потребують корекції дози. (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Пацієнти з порушенням функції печінки не потребують корекції дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки.

Препарат Бівалос® вивчали у клінічних дослідженнях з участю приблизно 8000 пацієнтів.

Остеопороз.

Безпеку препарату при довготривалому застосуванні оцінювали в ході III фази клінічних випробувань у жінок з остеопорозом у період постменопаузи, яких лікували упродовж 60 місяців стронцію ранелатом у дозі 2 г/добу (n = 3352) або призначали плацебо (n = 3317). Середній вік на момент включення у дослідження становив 75 років, а 23 % пацієнтів із числа включених у дослідження мали вік від 80 до 100 років.

Зведений аналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з участю жінок з остеопорозом у постменопаузальному періоді показав, що найчастіше відзначалися такі побічні реакції як нудота та діарея, про які зазвичай повідомлялося на початку лікування, згодом не було достовірних розходжень між групами порівняння. Здебільшого припинення лікування було зумовлено виникненням нудоти (1,3 % та 2,2 % у групі пацієнтів, які застосовували плацебо, та у групі пацієнтів, які застосовували стронцію ранелат відповідно).

Були відсутні будь-які розходження у характері побічних явищ між групами лікування, незалежно від того, були пацієнти віком до або від 80 років на момент включення у дослідження.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці.

Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції, що виникали в ході клінічних досліджень та/або пост маркетингових спостережень із стронцію ранелатом. Побічні реакції наведено за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

Класифікація за системами органів	Частота	Побічна реакція
З боку системи крові та лімфатичної системи	Нечасто	Лімфоаденопатія (одночасно з проявами реакцій гіперчутливості з боку шкіри)
	Рідко	Пригнічення функції кісткового мозку#
		Еозинофілія (одночасно з проявами реакцій гіперчутливості з боку шкіри)
Порушення метаболізму та обміну речовин	Часто	Гіперхолестеринемія
Психічні порушення	Часто	Безсоння
	Нечасто	Сплутаність свідомості

З боку нервової системи	Часто Нечасто	Головний біль Порушення свідомості Втрата пам'яті Запаморочення Парестезія Судоми
З боку органів слуху та лабіринту вуха	Часто	Вертиго
Кардіальні порушення	Часто	Інфаркт міокарда
З боку судин	Часто	Венозна тромбоемболія (ВТЕ)
З боку респіраторної системи, органів грудної порожнини та середостіння	Часто	Гіперреактивність бронхів
З боку травного тракту	Часто	Нудота Діарея та рідкі випорожнення Блювання Біль у абдомінальній ділянці Шлунково-кишковий біль Гастроєзофагіальний рефлюкс Диспепсія Запор Метеоризм
	Нечасто	Подразнення слизової оболонки порожнини рота, включаючи стоматити та/або утворення виразок Сухість у роті
З боку гепатобіліарної системи	Часто	Гепатит
	Нечасто	Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (одночасно з проявами реакцій гіперчутливості з боку шкіри)
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Прояви реакції гіперчутливості з боку шкіри (висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоедема)§
	Часто	Екзема
	Нечасто	Дерматит Алопеція
	Рідко	Реакції, що супроводжуються еозинофілією та виникненням системних симптомів (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування») #
	Дуже рідко	Серйозні побічні реакції з боку шкіри: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз* (див. розділ «Особливості застосування») #
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Дуже часто	Скелетно-м'язовий біль (спазми м'язів, міалгія, біль у кістках, артралгія та біль у кінцівках) §
Загальні порушення	Часто	Периферичні набряки

	Нечасто	Підвищення температури тіла (одночасно з проявами реакцій гіперчутливості з боку шкіри) Нездужання
Показники лабораторних досліджень	Часто	Підвищення рівня креатинінфосфокінази (КФК) ^α

§ Частота виникнення побічних реакцій в ході клінічних досліджень була однаковою у групі плацебо та у групі стронцію ранелата.

* У країнах Азії частота виникнення побічних реакцій була визначена як «рідкісна».

Стосовно побічних реакцій, які не спостерігалися в ході клінічних досліджень, верхня межа 95 % довірчого інтервалу не більше ніж $3/X$, де X відображає загальну популяцію пацієнтів, які приймали участь у релевантних клінічних дослідженнях.

^α Скелетно-м'язова фракція у 3 рази вище верхньої межі норми. У більшості випадків ці показники спонтанно повертаються до нормального рівня.

Опис деяких побічних реакцій.

Венозна тромбоемболія.

У дослідженнях III фази, що тривали більше 5 років, було виявлено, що річна частота випадків венозної тромбоемболії (ВТЕ) при застосуванні стронцію ранелату порівняно з плацебо становила приблизно 0,7 % при відносному ризику 1,4 (95 % CI = [1,0; 2,0]). (див. розділ «Особливості застосування»).

Інфаркт міокарда.

Аналіз об'єднаних даних плацебо-контрольованих досліджень з участю постменопаузальних пацієток з остеопорозом показав достовірне збільшення випадків інфаркту міокарда у пацієток, які лікувалися стронцієм ранелатом, порівняно з групою плацебо (1,7 % проти 1,1 %), відносний ризик \square 1,6 (95 % CI = [1,07; 2,38]).

Звіт про підозрювані побічні реакції.

Звіт про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційному періоді лікарського засобу є важливим. Це дозволяє вести моніторинг балансу показника користь/ризик препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему звітності про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

Передозування.

Симптоми.

У клінічному дослідженні з вивчення впливу повторного прийому здоровими жінками у постменопаузальному періоді стронцію ранелату у дозі 4 г на добу упродовж більше 25 днів була встановлена добра переносимість препарату. Одноразове застосування стронцію ранелату у дозах до 11 г у добровольців (здорових чоловіків молодого віку) не викликало розвитку будь-яких нехарактерних симптомів.

Лікування.

Після епізодів передозування під час проведення клінічних досліджень (до 4 г/добу, при максимальній тривалості лікування 147 днів) не відзначалося розвитку будь-яких клінічно значущих побічних реакцій. З метою зменшення всмоктування діючої речовини може бути корисним прийом молока або антацидних засобів. У випадку істотного передозування рекомендовано промити шлунок для видалення діючої речовини, що не встигла всмоктатися.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відсутні клінічні дані щодо застосування стронцію ранелату вагітним жінкам. Якщо через необережність його застосовують у період вагітності, лікування необхідно відмінити. Фізико-хімічні дані говорять про проникнення стронцію ранелату у грудне молоко. Бівалос® не застосовують у період годування груддю. Під час досліджень не було виявлено впливу на фертильність у тварин чоловічої та жіночої статі.

Діти.

Безпека та ефективність лікарського засобу у віковій групі до 18 років не вивчалися. Дані відсутні.

Особливості застосування.

Кардіологічні ішемічні події.

Об'єднані дані рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з участю постменопаузальних пацієнтів з остеопорозом показали достовірне збільшення випадків інфаркту міокарда в групі пацієнтів, які лікувалися препаратом Бівалос[®], порівняно з групою пацієнтів, які застосовували плацебо (див. розділ «Побічні реакції»).

Необхідно оцінювати серцево-судинний ризик пацієнтів до початку лікування. Пацієнтам зі значними факторами ризику розвитку серцево-судинних подій (наприклад, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління) терапію стронцію ранелатом слід проводити тільки після ретельного аналізу ризиків (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

В ході лікування необхідно проводити моніторинг серцево-судинних ризиків на регулярній основі кожні 6-12 місяців.

При виникненні у пацієнта ішемічної хвороби серця, захворювання периферійних артерій, цереброваскулярних захворювань або неконтрольованої артеріальної гіпертензії лікування слід припинити (див. розділ «Протипоказання»).

Венозна тромбоемболія (ВТЕ).

Клінічні дослідження показали, що терапія стронцію ранелатом асоціювалася з підвищенням річної частоти випадків ВТЕ, у тому числі тромбоемболії легеневої артерії. Причина цього не встановлена. Тому Бівалос[®] протипоказаний пацієнтам із ВТЕ в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»); препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком ВТЕ.

При лікуванні пацієнтів віком від 80 років з ризиком ВТЕ необхідність продовження терапії Бівалосом[®] потрібно переглянути.

Застосування Бівалосу[®] необхідно припинити якомога раніше у випадку виникнення захворювання або стану, наслідком якого є іммобілізація (див. розділ «Протипоказання»), і проводити відповідну профілактику розвитку ВТЕ. Лікування не слід відновлювати, доки стан іммобілізації не вирішиться і пацієнт не повернеться до звичайного стану мобільності. У випадку виникнення ВТЕ застосування Бівалосу[®] слід припинити.

Застосування у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Стронцію ранелат не рекомендується застосовувати пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв у зв'язку з відсутністю даних з безпеки для кісткової тканини у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетика»). У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю рекомендується періодично проводити оцінку функції нирок. Питання про продовження терапії препаратом Бівалос[®] пацієнтів, у яких розвинулася тяжка ниркова недостатність, слід вирішувати на основі індивідуального підходу.

Реакції з боку шкіри.

Під час застосування Бівалосу[®] були отримані повідомлення щодо випадків реакцій з боку шкіри, що загрожують життю (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозні висипання, що супроводжуються еозинофілією та виникненням системних симптомів (DRESS-синдром)). Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря з приводу можливості виникнення реакцій з боку шкіри та повинні бути попереджені щодо їх ознак та симптомів. Ризик виникнення синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу найбільший у перші тижні лікування, а DRESS-синдрому – зазвичай через 3-6 тижнів після початку застосування препарату.

У разі виникнення симптомів або ознак синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу (наприклад прогресивні висипання, часто з пухирями або пошкодженнями слизової оболонки), або DRESS-синдрому (наприклад висипання, гарячка, еозинофілія та системні симптоми, такі як аденопатія, гепатит, інтерстиціальна нефропатія та інтерстиціальне ураження легень) при застосуванні стронцію ранелату необхідно негайно припинити його застосування.

Найкращі результати лікування синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу або DRESS-синдрому спостерігались при ранньому діагностуванні та негайному припиненні застосування лікарського засобу. Якнайшвидша відміна терапії асоціюється із кращим прогнозом. При припиненні застосування препарату та за необхідності початку лікування кортикостероїдами при DRESS-синдромі у більшості випадків прогноз сприятливий. Одуjuanня може бути повільним. Повідомлялося, що у деяких випадках після відміни терапії кортикостероїдами спостерігалось повернення симптомів.

Пацієнтам, у яких при застосуванні препарату Бівалос® виникли синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз або DRESS-синдром, ні в якому разі не слід відновлювати терапію даним препаратом.

При застосуванні лікарського засобу у пацієнтів азійського походження про випадки виникнення реакцій гіперчутливості з боку шкіри, включаючи висипання, синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, повідомлялось частіше, однак частота виникнення визначалася як «рідкісна».

Вплив на лабораторні показники.

Стронцій може впливати на показники колориметричних методів визначення концентрації кальцію у крові й сечі. Тому для гарантії точної оцінки концентрації кальцію у крові й сечі, у клінічній практиці рекомендується використовувати метод атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою крові або метод атомної абсорбційної спектроскопії.

Допоміжні речовини.

Бівалос® містить речовину аспартам, що є джерелом фенілаланіну, що може бути шкідливим для пацієнтів з фенілкетонуриєю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Стронцію ранелат не впливає або практично не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з точними механізмами. У разі появи ознак побічної дії з боку нервової системи необхідно бути обережними.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Прийом їжі, у тому числі молока й молочних продуктів, а також лікарських препаратів, що містять кальцій, може знизити біодоступність стронцію ранелату приблизно на 60- 70 %. Тому між прийомом препарату Бівалос® та вищезазначених лікарських засобів і продуктів необхідно дотримуватися інтервалу не менше 2 годин (**див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості»**).

Тетрациклін для перорального застосування та антибактеріальні препарати хінолонового ряду для перорального застосування.

Оскільки двовалентні катіони стронцію ранелату можуть утворювати у травному тракті комплекси з тетрацикліном для перорального застосування (**наприклад, доксициклін**) й антибактеріальними препаратами з групи хінолонів для перорального застосування (**наприклад, ципрофлоксацин**) та зменшувати їх абсорбцію, одночасне застосування стронцію ранелату не рекомендується із зазначеними лікарськими засобами. Під час застосування тетрациклінів або антибіотиків з групи хінолонів для перорального застосування, **необхідно здійснити запобіжні заходи** та тимчасово припинити лікування препаратом Бівалос®.

Антацидні препарати, що містять алюмінію та магнію гідроксид.

Застосування алюмінію та магнію гідроксиду одночасно або за 2 години перед прийомом стронцію ранелату призводить до незначного зменшення всмоктування стронцію ранелату (зменшення AUC на 20-25%). В той час як застосування антацидних засобів через 2 години після прийому стронцію ранелату практично не впливає на його всмоктування. Саме тому антацидні засоби рекомендовано приймати щонайменше через 2 години після прийому препарату Бівалос®. Однак, якщо важко дотримуватися прийому антацидних препаратів щонайменше через 2 години після застосування препарату Бівалос® у зв'язку з рекомендованим застосуванням препарату Бівалос® перед сном, то допускається одночасний прийом препарату Бівалос® та антацидних препаратів.

Не відзначалось будь-якої взаємодії з пероральними препаратами вітаміну D.

Клінічні дослідження не виявили будь-якої взаємодії або підвищення рівня стронцію у крові при застосуванні з лікарськими засобами, які можуть призначатися цільовій групі пацієнтів одночасно з препаратом Бівалос®. До таких засобів відносяться: нестероїдні протизапальні засоби (включаючи ацетилсаліцилову кислоту), аніліди (наприклад, парацетамол), антагоністи H₂-рецепторів та інгібітори протонної помпи, діуретики, дигоксин і серцеві глікозиди, органічні нітрати та інші вазодилататори, що застосовують при захворюваннях серця, блокатори кальцієвих каналів, β-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, селективні агоністи β₂-адренорецепторів, пероральні антикоагулянти, антиагреганти, статини, фібрати й похідні бензодіазепіну.

Фармакологічні властивості.

Стронцію ранелат має подвійний механізм дії та призначається для лікування постменопаузального остеопорозу для зниження ризику переломів стегна і тіл хребців.

Фармакодинаміка.

Остеопороз.

Механізм дії.

Дослідження *in vitro* довели, що стронцію ранелат:

- збільшує утворення кістки у культурі кісткової тканини, а також розмноження попередників остеобластів і синтез колагену у культурі клітин кістки;
- зменшує резорбцію кісткової тканини за рахунок зменшення диференціації остеокластів і зниження їхньої резорбційної активності.

Подвійний механізм дії призводить до ребалансування обмінних процесів у кістковій тканині на користь остеогенезу.

В експериментальних дослідженнях доведено, що стронцію ранелат підвищує трабекулярну кісткову масу, кількість трабекул і їхню товщину. Це призводило до збільшення міцності кістки.

Клінічні та експериментальні дослідження довели, що у кістковій тканині стронцій в основному адсорбується на поверхні кристалів апатиту й тільки у незначній кількості замінює кальцій у кристалах апатиту у наново сформованій кістковій тканині. Стронцію ранелат не змінює характеристики кристалів кісток.

При вивченні кісткових біоптатів клубового гребеня, які були одержані включно до 60 місяців після початку лікування стронцію ранелатом у дозі 2 г/добу, не було визначено будь-яких несприятливих ефектів на якість кістки або її мінералізацію.

У клінічних дослідженнях, в яких доведена ефективність терапії препаратом Бівалос® у зниженні ризику переломів кісток, вимірювана середня величина мінеральної щільності кістки (МЩК) при лікуванні препаратом Бівалос® збільшувалася порівняно з вихідним рівнем приблизно на 4% у рік у поперековому відділі хребта й на 2% у рік – у ділянці шийки стегна, досягаючи через 3 роки (за даними різних досліджень) 13-15% та 5-6% відповідно.

При застосуванні препарату Бівалос® порівняно з плацебо, розпочинаючи з 3-го місяця лікування й упродовж 3 років терапії, відзначається підвищення рівня біохімічних маркерів утворення кістки (кістково-специфічної лужної фосфатази й С-термінального пропептиду проколагену типу I) і зниження рівня біохімічних маркерів резорбції кістки (сироваткового С-телопептиду й перехресно зв'язаного N-телопептиду у сечі).

Крім того, може відзначатися незначне зниження концентрації кальцію та паратиреоїдного гормону (ПТГ) у сироватці крові, підвищення концентрації фосфору у крові й загальної активності лужної фосфатази без будь-яких клінічних наслідків.

Фармакокінетика.

Стронцію ранелат складається з 2 атомів стабільного стронцію й молекули ранелової кислоти. Органічна частина сполуки дозволяє досягти кращих характеристик відносно молекулярної маси, фармакокінетики й переносимості лікарського засобу. У зв'язку з високою полярністю відзначається низький ступінь всмоктування, розподілу у тканинах і зв'язування ранелової кислоти з білками плазми крові. Ранелова кислота не акумулюється в організмі, а також відсутні дані щодо її метаболізму в організмі тварин і людини. Після всмоктування ранелова кислота швидко виділяється нирками у незміненому вигляді.

Всмоктування та біодоступність.

Абсолютна біодоступність стронцію після перорального застосування 2 г стронцію ранелату становить приблизно 25% (у діапазоні 19-27%). Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3-5 годин після прийому одноразової дози у 2 г. Концентрація стабільної рівноваги досягається через 2 тижні після початку лікування. Застосування стронцію ранелату одночасно з кальцієм або їжею знижує біодоступність стронцію приблизно на 60-70% порівняно з прийомом препарату через 3 години після їди. У зв'язку з відносно повільним всмоктуванням стронцію необхідно уникати прийому їжі та препаратів кальцію як перед, так і після прийому стронцію ранелату. Препарати вітаміну D для перорального застосування не впливають на концентрацію стронцію.

Розподіл у тканинах.

Об'єм розподілу стронцію становить приблизно 1 л/кг. Зв'язування стронцію з білками плазми крові людини низьке (25%), й стронцій має високу спорідненість з кістковою тканиною. Вимірюванням концентрації стронцію у кісткових біоптатах клубового гребеня пацієнтів, яких лікували препаратом Бівалос® у дозі 2 г/добу включно до 60 місяців, встановлено, що величини концентрації стронцію у кістці

можуть досягати плато після приблизно 3 років лікування. Дані щодо кінетики виведення стронцію з кісток пацієнтів після закінчення терапії відсутні.

Біотрансформація.

Стронцій, як двовалентний катіон, не метаболізується. Стронцію ранелат не інгібує ферменти системи цитохрому P450.

Виведення.

Виведення стронцію не залежить від часу та дози. Ефективний період напіввиведення стронцію становить приблизно 60 годин. Стронцій виводиться з організму нирками та через травний тракт. Величина його кліренсу з плазми крові становить приблизно 12 мл/хв (коефіцієнт варіації становить 22%), а виведення нирками – приблизно 7 мл/хв (коефіцієнт варіації – 28%).

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Популяційні дані з фармакокінетики свідчать про відсутність зв'язку між віком і швидкістю виведення стронцію у цільовій групі пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

У пацієнтів зі слабо та помірно вираженим порушенням функції нирок (кліренс креатиніну – 30-70 мл/хв) кліренс стронцію знижується по мірі зниження кліренсу креатиніну (знижується приблизно на 30% при зниженні кліренсу креатиніну у діапазоні від 30 до 70 мл/хв), що обумовлює підвищення рівня стронцію у плазмі крові. У дослідженнях III фази встановлено, що у 85% пацієнтів на момент включення у дослідження кліренс креатиніну становив від 30 до 70 мл/хв, а в 6% – нижче 30 мл/хв, й середнє значення кліренсу креатиніну становило приблизно 50 мл/хв. Тому пацієнти зі слабо або помірно вираженим порушенням функції нирок не потребують корекції дозування.

Дані щодо фармакокінетики у пацієнтів з тяжким ступенем порушення функції нирок (із кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв) відсутні.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Дані щодо фармакокінетики у пацієнтів з порушенням функції печінки відсутні. Однак, враховуючи фармакокінетичні властивості стронцію, у цьому випадку не очікується будь-якого характерного ефекту.

Клінічна ефективність.

Лікування постменопаузального остеопорозу.

Програма досліджень ефективності препарату у запобіганні переломів кісток складалася із 2 плацебо-контрольованих досліджень: дослідження SOTI та TROPOS. У дослідження SOTI було включено 1649 жінок у період постменопаузи із встановленим діагнозом остеопорозу (з низькою МЩК поперекового відділу хребта та переважно з переломами хребців), середній вік яких становив 70 років. У дослідження TROPOS була включена 5091 жінка у період постменопаузи із встановленим діагнозом остеопороз (з низькою МЩК шийки стегна та наявністю переломів в анамнезі більш ніж у половини жінок), середній вік яких становив 77 років. В обох дослідженнях брало участь 1556 пацієнок віком старше 80 років на момент включення у дослідження (що становило 23,1% від всієї досліджуваної групи пацієнок). Крім застосування стронцію ранелату 2 г/добу або плацебо, пацієнтки упродовж усього періоду обох досліджень додатково приймали добавки кальцію та вітаміну D.

Застосування препарату знижувало відносний ризик виникнення нових переломів хребців на 41% упродовж 3 років (дослідження SOTI, таблиця 1). Ефект був статистично значущим, розпочинаючи з 1-го року дослідження. Схожі переваги були продемонстровані й у жінок із наявністю численних переломів до початку дослідження. Відносний ризик переломів хребців з наявністю клінічної картини (що визначали як переломи, супроводжувані болем у спині й/або зменшенням зросту мінімум на 1 см) знизився на 38%. Також застосування препарату Бівалос® зменшило кількість пацієнтів із втратою зросту мінімум на 1 см порівняно з плацебо. Результати вивчення якості життя за допомогою оцінки за спеціальною шкалою QUALIOST, а також за бальною шкалою загального самопочуття на основі загальної шкали анкети SF-36 довели переваги препарату Бівалос® порівняно з плацебо.

Ефективність препарату у зниженні ризику виникнення нових переломів хребців була підтверджена у дослідженні TROPOS, у тому числі відносно пацієнок з остеопорозом, які не мали переломів до початку лікування.

Частка пацієнток з переломами хребців і зниженням відносного ризику їхнього розвитку			
Дослідження	Плацебо	Бівалос [□]	Зниження відносного ризику порівняно з плацебо (95% довірчий інтервал), р-значення
SOTI	N = 723	N = 719	
Новий перелом хребців упродовж 3 років лікування	32,8%	20,9%	41% (27-52), p < 0,001
Новий перелом хребців упродовж 1-го року лікування	11,8%	6,1%	49% (26-64), p < 0,001
Новий перелом хребців із клінічними симптомами упродовж 3 років лікування	17,4%	11,3%	38% (17-53), p < 0,001
TROPOS	N = 1823	N = 1817	
Новий перелом хребців упродовж 3 років лікування	20%	12,5%	39% (27-49), p < 0,001

Аналіз об'єднаних даних досліджень SOTI та TROPOS показав, що у пацієнток старше 80 років на момент включення у дослідження Бівалос[®] знижував відносний ризик виникнення нових переломів хребців на 32% упродовж 3 років дослідження (частота випадків переломів при прийомі плацебо становила 26,5%, а при прийомі стронцію ранелату – 19,1%).

Серед пацієнток, у яких перед лікуванням відзначалися показники МЦК поперекового відділу хребта й /або шийки стегна у діапазоні, характерному для остеопенії, без наявності переломів в анамнезі, але мінімум з одним додатковим фактором ризику виникнення переломів (N = 176), Бівалос[®] упродовж 3 років лікування знижував ризик розвитку першого перелому хребців на 72% (частота випадків перелому хребців при застосуванні стронцію ранелату становила 3,6%, а при прийомі плацебо – 12%).

Після проведення дослідження TROPOS аналіз даних проводили у підгрупі пацієнток з високим ризиком переломів – МЦК шийки стегна при Т-критерії $\leq \square 3$ SD (діапазон, що використовувався у дослідженні, відповідав $\square 2,4$ SD за NHANES III) і віком ≥ 74 роки (n = 1977, тобто 40% пацієнток, які брали участь у дослідженні TROPOS). У цій групі Бівалос[®] упродовж 3 років лікування знижував ризик переломів стегна на 36% порівняно з плацебо (таблиця 2).

Таблиця 2

Частка пацієнток з переломами стегна й зниженням відносного ризику серед пацієнток із МЦК $\leq \square 2,4$ SD (NHANES III) та віком ≥ 74 роки			
Дослідження	Плацебо	Бівалос [□]	Зниження відносного ризику порівняно з плацебо (95% довірчий інтервал), р-значення
TROPOS	N = 995	N = 982	
Перелом стегна упродовж 3 років лікування	6,4%	4,3%	36% (0-59), p = 0,046

Лікування остеопорозу у чоловіків.
Ефективність стронцію ранелату при лікуванні чоловіків з остеопорозом була доведена за

результатами оцінки основного критерію ефективності після одного року застосування Бівалосу[®] у дворічному, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні за участю 243 пацієнтів з високим ризиком виникнення переломів (162 пацієнтам призначався стронцію ранелат; середній вік становив 72,7 років; середнє значення МЦК

поперекового відділу хребта при Т-критерії $\square 2,6$; 28% пацієнтів переважно з переломами хребців). Всі пацієнти дослідження отримували щодня добавки кальцію (1000 мг) та вітаміну D (800 ОД).

Статистично значуще підвищення МЦК у групі пацієнтів, які застосовували Бівалос[®], порівняно з групою пацієнтів, які застосовували плацебо, відмічалось з 6 місяця лікування.

Після 12 місяців лікування спостерігалось статистично значуще підвищення середнього значення МЩК поперекового відділу хребта (основного показника ефективності (5,32%; $p < 0,001$)). Схожі результати було отримано у основному дослідженні III фази щодо запобігання переломів у жінок у період постменопаузи. Після 12 місяців лікування відзначалось статистично значуще підвищення МЩК шийки стегна та МЩК стегнової кістки ($p < 0,001$).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: гранули жовтого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Саше з алюмінієвої фольги, ПВХ-плівки та паперу.

По 2 г стронцію ранелату у 1 саше.

Об'єм упакування.

Картонні коробки, що містять 7, 14, 28 або 56 саше.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Заявник.

ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція/

LES LABORATOIRES SERVIER, France.

Місцезнаходження.

50 рю Карно, 92284 Сюрєн седєкс, Франція/

50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France.

Виробник.

Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція/

Les Laboratoires Servier Industrie, France.

Місцезнаходження.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/

905 route de Saran, 45520 Gidy, France.