

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ВИВАНАТ РОМФАРМ**

---

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер: ЛП-004525**

**Торговое наименование препарата: ВИВАНАТ РОМФАРМ**

**Международное непатентованное наименование: ибандроновая кислота**

**Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения**

**Состав:**

В 1 мл препарата содержится:

*действующее вещество:* ибандронат натрия 1,069 мг в пересчете на ибандроновую кислоту – 1,000 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия ацетат тригидрат – 0,200 мг, уксусная кислота ледяная – 0,500 мг, натрия хлорид – 8,600 мг, уксусная кислота раствор 1% - до pH =3,7 - 4,0, вода для инъекций – до 1,00 мл.

**Описание:** прозрачный бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** костной резорбции ингибитор – бисфосфонат

**Код АТХ: M05BA06**

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Ибандроновая кислота - высокоактивный азот-содержащий бисфосфонат, ингибитор костной резорбции. Подавляет активность остеокластов. Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную блокадой функции половых желез, ретиноидами, опухолями или введением экстрактов опухолевой ткани *in vivo*.

Ибандроновая кислота не нарушает минерализацию костной ткани при назначении в терапевтических дозах для лечения остеопороза и не влияет на процесс пополнения пула остеокластов. Селективное действие ибандроновой кислоты на костную ткань обусловлено ее высоким сродством к гидроксипатиту, составляющему минеральный матрикс кости.

Ибандроновая кислота дозозависимо тормозит костную резорбцию и не оказывает прямого влияния на формирование костной ткани. У женщин в менопаузе снижает увеличенную скорость обновления костной ткани до уровня репродуктивного возраста, что приводит к общему прогрессирующему увеличению костной массы, снижению показателей расщепления костного коллагена (концентрации дезоксипиридинолина и перекрестно сшитых С- и N-телопептидов коллагена I типа) в моче и сыворотке крови, частоты переломов и увеличению минеральной плотности кости (МПК).

Высокая активность и широкий терапевтический диапазон предоставляют возможность гибкого режима дозирования и интермиттирующего назначения препарата с длительным периодом без лечения в сравнительно низких дозах.

### Эффективность

#### *Минеральная плотность кости (МПК)*

Внутривенное введение ибандроновой кислоты 3 мг 1 раз в 3 месяца в течение года увеличивает среднюю МПК бедра, шейки бедра, вертела и поясничного отдела позвоночника (L2-L4) на 2.4%, 2.3%, 3.8% и 4,8% соответственно. Независимо от продолжительности менопаузы и от исходной потери массы костей, применение ибандроновой кислоты приводит к достоверно более выраженному изменению МПК, чем плацебо. Эффект от лечения в течение года, определяемый как увеличение МПК, наблюдается у 92.1 % пациентов.

#### *Биохимические маркеры костной резорбции*

Клинически значимое снижение сывороточного С-концевого пептида проколлагена I типа (СТХ) получено через 3, 6 и 12 месяцев терапии. Через год терапии ибандроновой кислотой в дозе 3 мг внутривенно снижение СТХ составляет 58.6% по сравнению с исходным значением.

### ***Фармакокинетика***

Не выявлено прямой зависимости эффективности ибандроновой кислоты от концентрации вещества в плазме крови. Концентрация в плазме крови дозозависимо увеличивается при увеличении дозы от 0,5 до 6 мг.

#### *Распределение*

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. 40-50 % от количества ибандроновой кислоты, циркулирующей в крови, хорошо проникает в костную ткань и накапливается в ней. Кажущийся конечный объем распределения 90 л. Связь с белками плазмы крови - 85-87 %.

#### *Метаболизм*

Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется нет. Ибандроновая кислота не ингибирует ферменты 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 системы цитохрома P450.

#### *Выведение*

После в/в введения 40-50% дозы связывается в костной ткани, остальная часть выводится в неизменном виде почками.

Терминальный период полувыведения при в/в введении 10-72 часа. Концентрация ибандроновой кислоты в крови снижается быстро и составляет 10 % от максимальной через 3 часа после внутривенного (в/в) введения.

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

#### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

Фармакокинетика ибандроновой кислоты не зависит от пола.

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

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек почечный клиренс ибандроновой кислоты линейно зависит от клиренса креатинина (КК). Для пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (КК >30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин), получавших препарат в/в в дозе 0,5 мг, общий клиренс ибандроновой кислоты снижался на 67%, почечный – на 77 % и внепочечный на 50 %. Однако увеличение системной концентрации не ухудшало переносимость препарата.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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 почками или накапливается в костной ткани, поэтому у пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

#### *Пожилые возраст*

Изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста. 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.

#### **Показания к применению**

Лечение постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов. Препарат снижает риск развития переломов позвонков. Влияние на риск переломов шейки бедренной кости не установлено.

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте и другим компонентам препарата.

- Гипокальциемия (до начала применения ибандроновой кислоты так же, как при применении всех бисфосфонатов для лечения остеопороза, следует устранить гипокальциемию).
- Нарушение функции почек тяжелой степени (креатинин сыворотки крови  $> 200$  мкмоль/л (2,3 мг/дл) или КК  $< 30$  мл/мин).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Опыт клинического применения ибандроновой кислоты у беременных женщин отсутствует.

В доклинических исследованиях не обнаружено признаков прямого эмбриотоксического или тератогенного действия. Неблагоприятные эффекты ибандроновой кислоты в исследованиях репродуктивной токсичности у животных были такими же, как у всех бисфосфонатов: уменьшение количества эмбрионов, нарушение процесса родов, увеличение частоты висцеральных аномалий (синдром сужения лоханочно-мочеточникового сегмента). Применение препарата в период беременности противопоказано.

#### *Период грудного вскармливания*

Проникает в молоко у животных. Через 24 часа концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови и молоке одинакова и соответствует 5% от максимальной.

Неизвестно, проникает ли ибандроновая кислота в грудное молоко у человека. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

#### *Фертильность*

В проведенных исследованиях на крысах при внутривенном ежедневном введении больших доз ибандроновой кислоты выявлено снижение фертильности. Данные о влиянии ибандроновой кислоты на фертильность у человека отсутствуют.

## **Способ применения и дозы**

Препарат Виванат Ромфарм предназначен только для в/в введения.

Препарат должен вводить только специалист. Следует избегать внутриартериального введения препарата или попадания в окружающие ткани.

Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

### *Стандартный режим дозирования*

Препарат вводят в дозе 3 мг в/в болюсно (в течение 15-30 сек) 1 раз в 3 месяца.

Дополнительно следует принимать препараты кальция и витамин D.

В случае пропуска плановой инъекции, необходимо провести инъекцию сразу, как только появится возможность. Далее введение препарата продолжить через каждые 3 месяца после последнего введения.

Нельзя вводить препарат чаще 1 раза в 3 месяца.

Во время лечения следует контролировать функцию почек, содержание кальция, фосфора и магния в сыворотке крови.

### *Дозирование у особых групп пациентов*

#### *Нарушение функции печени*

При нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

#### *Нарушение функции почек*

При нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести ( $КК \geq 30$  мл/мин) коррекция дозы не требуется. При  $КК < 30$  мл/мин решение о применении ибандроновой кислоты следует принимать на основании индивидуальной оценки соотношения риска и пользы для конкретного пациента (см. раздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

#### *Пожилый возраст*

Коррекция дозы не требуется.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.

## **Побочное действие**

Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись артралгия и

гриппоподобный синдром, которые наблюдались обычно после введения первой дозы ибандроновой кислоты, характеризовались слабой или умеренной степенью интенсивности, небольшой продолжительностью и разрешались без лечения (см. подраздел «Гриппоподобный синдром» ниже). Ибандроновая кислота, как и другие бисфосфонаты, при в/в введении может вызывать кратковременное снижение концентрации кальция в сыворотке крови.

Побочные реакции были преимущественно легкой и средней степени тяжести и в большинстве случаев не приводили к прекращению терапии.

Для оценки частоты побочных реакций использованы следующие категории частоты: часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), включая отдельные случаи.

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

| Класс системы органов                                 | Частота     | Нежелательная реакция  |
|---|-------------|--|
| <i>Со стороны иммунной системы</i>                    | Редко       | Реакции гиперчувствительности.   |
|   | Очень редко | Анафилактические реакции/шок*†, аллергические реакции, в частности обострение бронхиальной астмы†. |
| <i>Со стороны нервной системы и психической сферы</i> | Часто       | Головная боль, головокружение, бессонница, депрессия   |
| <i>Со стороны органа зрения</i>                       | Редко       | Воспалительные заболевания глаз*†.   |
| <i>Со стороны сосудов</i>                             | Нечасто     | Флебит, тромбоз флебит.  |
| <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>          | Часто       | Гастрит, гастроэнтерит, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота, запор, метеоризм.               |

|   |             |   |
|---|-------------|---|
| <i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i> | Часто       | Кожная сыпь.  |
|   | Редко       | Ангioneвротический отек, отек лица, крапивница.   |
| <i>Со стороны костно-мышечной системы</i>           | Часто       | Артралгия, миалгия, боли в конечностях, остеоартрит, костно-мышечные боли, боли в спине.  |
|   | Нечасто     | Боли в костях.  |
|   | Редко       | Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости <sup>†</sup> .   |
|   | Очень редко | Остеонекроз челюсти* и других челюстно-лицевых областей, включая наружный слуховой канал <sup>†</sup> .   |
| <i>Со стороны организма в целом</i>                 | Часто       | Гриппоподобный синдром, утомляемость, назофарингит, цистит, инфекции мочевыводящего тракта, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия. |
|   | Нечасто     | Реакции в месте введения, астения.  |

\*См. ниже.

<sup>†</sup>Выявлено в ходе постмаркетингового применения.

### ***Описание отдельных нежелательных реакций***

#### *Гриппоподобный синдром*

Гриппоподобный синдром может включать острофазные реакции или такие симптомы 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 (ГКС) и недостаточную гигиену полости рта (см. раздел «Особые указания»).

### *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 нежелательные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, многоформную эритему и буллезный дерматит.

### **Передозировка**

*Возможные симптомы:* гипокальциемия, гипофосфатемия, гипомагниемия.

*Лечение:* специальная информация отсутствует. Клинически значимое снижение кальция, фосфатов и магния в сыворотке крови можно корректировать в/в введением глюконата кальция, калия или натрия фосфата и сульфата магния, соответственно. Диализ неэффективен, если назначается спустя 2 ч после введения препарата.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. В терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови, поэтому маловероятно, что она будет вытеснять из участков связывания с белками другие лекарственные средства. Ибандроновая кислота выводится только почками и не подвергается какой-либо биотрансформации. По-видимому, путь выведения ибандроновой кислоты не включает какие-либо транспортные системы, участвующие в выведении других препаратов.

#### *Несовместимость.*

Раствор ибандроновой кислоты для в/в введения несовместим с кальцийсодержащими растворами и другими растворами для в/в введения.

#### **Особые указания**

Остеопороз может быть подтвержден при выявлении низкой МПК (Т индекс  $< -2$  SD [Standard deviation - стандартное отклонение]), перелома (в т.ч. в анамнезе) или низкой минеральной плотности костной ткани (Т индекс  $< -2.5$  SD) при отсутствии подтвержденного перелома.

#### *Гипокальциемия*

До начала применения препарата Виванат Ромфарм 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.

#### *Анафилактические реакции*

Во время внутривенного введения препарата 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 введение препарата и начать соответствующее лечение.

#### *Пациенты с сердечной недостаточностью*

Следует избегать избыточной гидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Перед каждой инъекцией следует определять содержание креатинина в сыворотке крови. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, получающие нефротоксичную терапию, у которых возможно ухудшение функции почек, должны находиться под тщательным наблюдением.

#### *Остеонекроз челюсти*

При применении бисфосфонатов у пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдался остеонекроз челюсти, наиболее часто ассоциированный с удалением зуба и/или локальной инфекцией (в частности, остеомиелитом). Остеонекроз челюсти развивался главным образом на фоне в/в применения бисфосфонатов, которое часто сопровождалось химиотерапией и применением ГКС. Остеонекроз челюсти также отмечался на фоне приема пероральных форм бисфосфонатов для лечения остеопороза.

При наличии таких сопутствующих факторов риска, как онкологическое заболевание, лучевая или химиотерапия (включая ингибиторы ангиогенеза), прием ГКС, а также недостаточная гигиена полости рта, рекомендовано проведение стоматологического осмотра и соответствующего профилактического лечения перед назначением бисфосфонатов.

Во время лечения бисфосфонатами необходимо избегать инвазивных стоматологических процедур.

Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бисфосфонатами может усилить проявления остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли риск возникновения остеонекроза отмена бисфосфонатов. Решение о проведении лечения следует 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 наружного слухового канала 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 надмышцелкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходит спонтанно или в результате небольших травм. За недели или месяцы до возникновения завершеного перелома бедра 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. 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.

При применении бисфосфонатов, в т.ч. и ибандроновой кислоты, возможно возникновение тяжелого болевого синдрома: боли в суставах, костях и мышцах. Боль возникала как через сутки, так и спустя несколько месяцев от начала

применения препарата, у большинства пациентов разрешалась после прекращения терапии, у некоторых из них симптомы возобновлялись после повторного применения того же или другого препарата.

#### *Инструкции по уничтожению*

##### *Уничтожение шприцев/игл*

При использовании и уничтожении шприцев и других медицинских изделий, содержащих иглы, необходимо строго соблюдать следующие правила:

- нельзя повторно использовать шприцы и иглы;
- все использованные иглы и шприцы следует поместить в специальные контейнеры (одноразовые контейнеры, устойчивые к прокалыванию);
- хранить контейнер в местах, недоступных для детей;
- избегать утилизации контейнеров для игл совместно с бытовыми отходами;
- утилизировать контейнеры, заполненные шприцами/иглами, только согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

##### *Уничтожение неиспользованного лекарственного препарата или после окончания срока годности*

Необходимо свести к минимуму попадание лекарственных препаратов в окружающую среду. Утилизация препарата Виванат Ромфарм с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами недопустима. По возможности, следует использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Исследований о влиянии ибандроновой кислоты на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводилось. Препарат вызывает нежелательные явления, например головокружение или головную боль, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами. В случае возникновения побочных реакций со стороны нервной системы, пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также занятий видами

деятельности, требующими концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного введения 1 мг/мл.

По 3 мл препарата в одноразовых преднаполненных шприцах вместимостью 5 мл из прозрачного стекла гидролитического класса I, оснащенных поршнем, штоком поршня и фланцем для управления. На каждый шприц наклеивают этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку, на которую наносят маркированную алюминиевую фольгу или маркированное бумажно-полиэтиленовое покрытие.

По 1 или 4 контурных ячейковых упаковки с равным количеством одноразовых игл вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения**

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

### **Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества)**

*Производитель и фасовщик (первичная упаковка):*

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Друмул Гэрий Отопень № 52, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

*Упаковщик (вторичная упаковка) и выпускающий контроль:*

К.О Ромфарм Компани С.Р.Л.,

ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния.

**Организация, принимающая претензии потребителей:**

Представитель производителя в РФ:

ООО «Ромфарма», Россия

121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, строение 3, этаж 6, пом. II, ком.  
20-20А.

Тел./факс: (495) 787-78-44.

Доверенный представитель

Т.С. Колодезная

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния