

[Бивалос](#)



Код АТХ:

- [M05BX03](#)

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Стронция ранелат](#)

Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[Госреестр](#)^{МНН} [Википедия](#)^{МНН}

[PLC VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь от белого до бледно-желтого цвета; приготовленная суспензия - белого цвета, непрозрачная.

	1 саше
стронция ранелата гидрат	2.632 г,
что соответствует содержанию стронция ранелата безводного	2 г

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

- 2 г - саше (7) - пачки картонные.
- 2 г - саше (14) - пачки картонные.
- 2 г - саше (28) - пачки картонные.
- 2 г - саше (56) - пачки картонные.
- 2 г - саше (84) - пачки картонные.
- 2 г - саше (100) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- [Метаболики](#)

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия при остеопорозе

В исследованиях *in vitro* стронция ранелат:

— стимулирует образование кости в культуре костной ткани, а также стимулирует репликацию предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре костных клеток;

— уменьшает резорбцию костной ткани путем подавления дифференцировки остеокластов, а также их резорбтивной активности.

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

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

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

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

В исследованиях, подтвердивших способность препарата Бивалос уменьшать риск переломов, измеренное среднее значение МПКТ возрастало в группе пациентов, получавших препарат Бивалос по сравнению с исходным значением для поясничных позвонков приблизительно на 4% в год, а для шейки бедренной кости на 2% в год; через 3 года увеличение показателя МПКТ составило 13-15% и 5-6%, соответственно, по данным различных исследований.

Начиная с третьего месяца терапии и в течение 3 лет наблюдения, отмечалось повышение показателей биохимических маркеров образования костной ткани (костной фракции щелочной фосфатазы /ЩФ/ и С-терминального пропептида проколлагена I типа) и снижение показателей маркеров резорбции костной ткани (поперечносвязанных С-терминального и N-терминального телопептидов в моче) по сравнению с плацебо.

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

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

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

Лечение постменопаузного остеопороза

В ходе исследований с участием более 6.5 тысяч женщин в постменопаузе с документально подтвержденным остеопорозом изучалось действие препарата Бивалос на предотвращение переломов.

Было показано, что применение препарата Бивалос уменьшало относительный риск возникновения новых переломов позвонков на 41% через 3 года терапии. Данный эффект становился достоверным, начиная с первого года терапии. Относительный риск переломов позвонков, сопровождавшихся клиническими проявлениями (определялись как переломы с развитием болевого синдрома и/или уменьшением роста пациентки не менее чем на 1 см), снижался на 38%. Также терапия препаратом Бивалос по сравнению с плацебо достоверно снижала число пациенток, рост которых уменьшился на 1 см и более. Благоприятное влияние препарата Бивалос по сравнению с плацебо было продемонстрировано и при оценке качества жизни с помощью специальной шкалы QUALIOST и общего восприятия состояния здоровья по общей шкале SF-36.

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

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

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

Лечение остеопороза у мужчин

Эффективность применения препарата Бивалос для лечения остеопороза у мужчин была продемонстрирована в ходе 2-летнего клинического исследования с участием 243 пациентов с высоким риском возникновения переломов (средний возраст пациентов составил 72.7 лет, среднее значение Т-балла показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника - 2.6; 28% с переломами позвонков в анамнезе).

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

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

Через 12 мес терапии препаратом Бивалос показано статистически значимое увеличение среднего показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника (основной критерий эффективности 5.32%; $p < 0.001$), сходные значения отмечались в ходе исследований по изучению действия препарата Бивалос на предотвращение переломов у женщин в постменопаузе.

Статистически значимое увеличение показателя МПКТ шейки бедренной кости и индекса МПКТ бедренной кости ($p < 0.001$) отмечалось через 12 мес после начала терапии препаратом Бивалос.

Механизм действия при остеоартрозе

В исследованиях *in vitro* стронция ранелат:

— стимулирует образование хрящевого матрикса, воздействуя на хондроциты человека (как нормальные, так и пораженные остеоартрозом) и замедляет резорбцию хрящевой ткани без стимуляции резорбции хряща;

— оказывает положительный эффект на патофизиологию остеоартроза за счет ингибирования синтеза ключевых факторов резорбции в остеоцитах субхондральной кости.

In vivo продемонстрировано, что стронция ранелат подавляет развитие макроповреждений мышечков бедра и верхней суставной большеберцовой кости, а также уменьшает выраженность синовита и склероза субхондральной кости. Полученные результаты демонстрируют положительное воздействие стронция ранелата как на суставной хрящ, так и на субхондральную кость.

В клинических исследованиях на фоне приема стронция ранелата отмечено значимое снижение показателей биохимических маркеров дегградации хряща (мочевые С-терминальные телопептиды коллагена II типа СТХ II) по сравнению с плацебо.

Лечение остеоартроза

У мужчин и женщин с клиническим первичным остеоартрозом коленного сустава продемонстрировано превосходство терапии стронцием ранелатом в дозе 1 г и 2 г/сут по сравнению с плацебо в замедлении прогрессирования остеоартроза коленного сустава за 3-летний период лечения.

В исследовании (SEKOIA) принимали участие 1683 пациента (средний возраст составил 63 года, 70% пациентов составили женщины, средний индекс массы тела 29.9 кг/м²).

Продемонстрировано достоверное замедление сужения суставной щели за 3 года на фоне приема стронция ранелата в дозе 2 г/сут по сравнению с результатом, полученным в группе плацебо (среднее значение сужения суставной щели (основной критерий эффективности)). Значение сужения суставной щели в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут, было на 26% меньше по сравнению с группой плацебо. Прием стронция ранелата в дозировке 2 г/сут в течение 3 лет обеспечивает 1 год защиты от дальнейшей потери хрящевой ткани (подтверждено рентгенологически). Эффективность лечения подтверждена с первого года терапии.

Доля пациентов с клинически значимым прогрессированием поражения хряща была достоверно меньше на 23% в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут, по сравнению с группой плацебо ($p=0.012$).

Относительный риск рентгенографического прогрессирования остеоартроза коленного сустава (определенного как сужение суставной щели > 0.5 мм) и недостаточное уменьшение болевого синдрома в коленном суставе ($< 20\%$ по шкале WOMAC) (индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера) было достоверно ниже на 44% ($p=0.008$) в группе пациентов, получавших стронция ранелат в дозе 2 г/сут.

Отмеченное замедление сужения суставной щели коленного сустава на фоне приема стронция ранелата в дозе 2 г/сут сопряжено с улучшением симптомов остеоартроза.

На фоне приема стронция ранелата отмечено уменьшение болевого синдрома и улучшение всех показателей по шкале WOMAC по сравнению с плацебо ($p=0.071$). Было продемонстрировано достоверное улучшение по субшкале боли WOMAC в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут.

В соответствии с результатами исследования, полученными у пациентов с остеоартрозом коленного сустава, у пациентов с диагностированным сопутствующим остеоартрозом тазобедренного сустава улучшение структуры коленного сустава и его функции на фоне приема стронция ранелата сопровождалось уменьшением болей в тазобедренном суставе, вызванных остеоартрозом.

Фармакокинетика

В составе лекарственной формулы стронция ранелата содержатся два атома стабильного стронция и одна молекула ранеловой кислоты (органическая часть, благодаря которой достигаются требуемые значения молекулярной массы, обеспечиваются благоприятные фармакокинетические свойства и хорошая переносимость лекарственного средства). Фармакокинетика стронция и ранеловой кислоты оценивалась в группе здоровых молодых мужчин и здоровых женщин в постменопаузе, а также во время длительного применения препарата в группе женщин с остеопорозом в постменопаузе, включая женщин пожилого возраста.

Абсорбция, распределение и связь ранеловой кислоты с белками плазмы являются достаточно низкими, что обусловлено высокой полярностью молекулы. Ранеловая кислота не кумулирует и не проявляет метаболической активности в организме животных и человека.

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

Всасывание

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

Распределение

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

Метаболизм

Представляя собой двухвалентный катион, стронций не метаболизируется в организме человека. Стронция ранелат не подавляет ферменты системы цитохрома P450.

Выведение

Элиминация стронция является время- и дозозависимой. Эффективный $T_{1/2}$ стронция составляет примерно 60 ч. Стронций выводится почками и через ЖКТ. Плазменный клиренс стронция составляет примерно 12 мл/мин (CV 22%), а почечный клиренс - примерно 7 мл/мин (CV 28%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Данные по фармакокинетике у лиц пожилого возраста свидетельствуют об отсутствии связи между возрастом и определяемым клиренсом стронция.

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

Данные по фармакокинетике препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют. Тем не менее, учитывая фармакокинетические свойства стронция, можно предполагать, что они не изменяются у этой группы пациентов.

Показания к применению:

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

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

— лечение остеоартроза коленного и тазобедренного суставов с целью замедления прогрессирования разрушения хряща.

Относится к болезням:

- [Остеоартрит](#)
- [Остеоартроз](#)
- [Остеопороз](#)

Противопоказания:

— пациенты с венозной тромбоземболией (ВТЭ) или с эпизодами ВТЭ в анамнезе, включая тромбоз глубоких вен и тромбоземболию легочной артерии;

— ИБС, в т.ч. в анамнезе;

— неконтролируемая артериальная гипертензия;

— облитерирующие заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания, в т.ч. в анамнезе;

— постоянная или временная иммобилизация (например, при соблюдении строгого постельного режима в послеоперационном периоде или по иной причине);

— детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по применению);

— известная гиперчувствительность к стронция ранелату и/или любому другому из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин); пациентам с повышенным риском развития венозной тромбоземболии (ВТЭ).

Способ применения и дозы:

Препарат назначают внутрь.

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

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

Препарат Бивалос следует принимать в виде суспензии, для получения которой порошок из саше необходимо высыпать в стакан, добавить воду (1/3-1 стакан) и перемешать до равномерного распределения порошка в воде.

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

В связи с тем, что пища, препараты и пищевые добавки кальция, молоко и молочные продукты могут снижать абсорбцию стронция ранелата, необходимо принимать препарат в промежутках между приемами пищи, предпочтительно перед сном, как минимум через 2 ч после еды, употребления молока, молочных продуктов, пищевых добавок или препаратов кальция.

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

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

У **пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности (КК 30-70 мл/мин)** коррекции дозы

препарата не требуется. **Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** препарат Бивалос следует назначать с осторожностью.

Поскольку стронция ранелат не метаболизируется в организме, коррекции дозы препарата у **пациентов с печеночной недостаточностью** не требуется.

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

Побочное действие:

Безопасность применения препарата Бивалос изучалась в клинических исследованиях с участием приблизительно 8000 пациентов.

Остеопороз

Безопасность препарата подтверждена в ходе проведения исследования с участием женщин с постменопаузным остеопорозом, длительно принимавших (продолжительность лечения достигала 60 мес) стронция ранелат в дозе 2 г/сут, средний возраст пациенток на момент включения в исследование составлял 75 лет, 23% пациенток были в возрасте от 80 до 100 лет. Достоверных различий по характеру нежелательных явлений в группах пациенток моложе и старше 80 лет на момент включения в исследование отмечено не было.

Общая частота побочных реакций при назначении стронция ранелата достоверно не отличалась от таковой в группе пациенток, получавших плацебо, при этом побочные реакции препарата, как правило, были легкими и кратковременными. Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота и диарея, которые, в основном, отмечались в начале терапии, и впоследствии частота этих побочных реакций достоверно не различалась в группах, получавших плацебо и стронция ранелат.

В клинических исследованиях было показано, что ежегодная частота развития венозных тромбоэмболических осложнений в группе пациенток, получавших стронция ранелат, составила 0.7% в течение 5 лет наблюдения при относительном риске 1.4 (95% ДИ 1.0; 2.0) по сравнению с группой, получавшей плацебо.

В объединенных данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациенток с постменопаузным остеопорозом, принимавших препарат Бивалос, наблюдалось значимое увеличение частоты инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо (1.7% против 1.1%) с относительным риском 1.6 (95% ДИ=[1.07; 2.38]).

Остеоартроз

Безопасность стронция ранелата подтверждена в ходе проведения клинического исследования с участием пациентов с первичным клиническим остеоартрозом коленного сустава, длительно принимавших (продолжительность лечения составила 36 мес) стронция ранелат в дозе 1 или 2 г/сут. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составлял 63 года, 40% пациентов были в возрасте старше 65 лет. Показано, что профиль безопасности препарата у пациентов с остеоартрозом аналогичен профилю безопасности препарата, отмеченному у пациентов с остеопорозом.

Далее приводится список побочных реакций, отмеченных в клинических исследованиях, связь которых с приемом стронция ранелата, по меньшей мере, нельзя исключить. Частота представлена по сравнению с группой плацебо в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/10000); крайне редко (<1/10 000) и неустановленной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - инфаркт миокарда*.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, нарушение сознания, потеря памяти; нечасто - судороги.

Со стороны кровеносной системы: часто - венозная тромбоэмболия.

Со стороны ЖКТ: часто - тошнота, диарея, неоформленный стул.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - дерматит, экзема; редко - DRESS-синдром; очень редко - тяжелые реакции гиперчувствительности, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз**.

Со стороны лабораторных показателей: часто - транзиторное острое повышение активности мышечной фракции КФК, более чем в 3 раза превышавшие ВГН, отмечались с частотой 1.4% и 0.6% в группах пациенток, получавших стронция ранелат и плацебо, соответственно. В большинстве случаев концентрация КФК самостоятельно возвращалась к норме при продолжении лечения препаратом Бивалос без изменения терапии.

* В объединенных данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациенток с постменопаузным остеопорозом, принимавших стронция ранелат (n=3803) по сравнению с плацебо (n=3769).

** В странах Азии частота побочных реакций представлена в градации "редко".

При **постмаркетинговом применении** препарата были отмечены следующие побочные эффекты:

Со стороны нервной системы: неустановленной частоты - парестезии, головокружение, вертиго.

Со стороны ЖКТ: неустановленной частоты - рвота, боль в животе, поражение слизистой оболочки полости рта, в т.ч. стоматит и изъязвление слизистой оболочки полости рта, метеоризм, запор, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: неустановленной частоты - кожные реакции гиперчувствительности, в т.ч. сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: неустановленной частоты - мышечный спазм, миалгия, боль в костях, артралгия и боль в конечностях.

Психические расстройства: неустановленной частоты - спутанность сознания, бессонница.

Со стороны гепатобилиарной системы: неустановленной частоты - повышение активности печеночных трансаминаз (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), гепатит.

Общие расстройства: неустановленной частоты - периферические отеки, гипертермия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), недомогание.

Со стороны органов дыхания: неустановленной частоты - гиперреактивность бронхов.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: неустановленной частоты - недостаточность костного мозга, эозинофилия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), лимфаденопатия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности).

Передозировка:

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

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

Лечение: с целью уменьшения абсорбции активного вещества в ЖКТ рекомендуется прием молока или антацидных препаратов. В случае значительного превышения рекомендуемой дозы необходимо вызвать рвоту для удаления неабсорбированного активного вещества.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат Бивалос предназначен только для лечения женщин в постменопаузе.

Клинические данные по применению стронция ранелата при беременности отсутствуют.

Не отмечалось воздействия препарата Бивалос на репродуктивную функцию в исследованиях на животных.

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

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

Стронций выделяется с грудным молоком. Препарат Бивалос не должен назначаться женщинам, кормящим грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Пищевые продукты, в частности молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства и пищевые добавки, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В связи с этим, между приемом стронция ранелата и указанных веществ следует соблюдать интервал не менее 2 ч.

Исследование клинического взаимодействия *in vivo* показало, что применение гидроксидов алюминия и магния как за 2 ч до приема, так и одновременно с приемом стронция ранелата, вызывает незначительное уменьшение абсорбции

стронция ранелата (AUC уменьшается на 20-25%), в то время как при приеме антацидного препарата через 2 ч после приема стронция ранелата уровень абсорбции практически не изменяется. Таким образом, антацидные препараты предпочтительно принимать не ранее, чем через 2 ч после приема стронция ранелата. Однако на практике данная схема приема лекарств является неудобной, поскольку стронция ранелат рекомендуется принимать перед сном. В связи с этим допускается одновременный прием антацидных препаратов и стронция ранелата.

Поскольку молекулярные комплексы, содержащие двухвалентные катионы, взаимодействуют на уровне ЖКТ с антибиотиками тетрациклинового и хинолонового ряда, одновременное применение стронция ранелата и указанных препаратов приводит к снижению абсорбции этих антибиотиков. В связи с этим, не рекомендуется одновременно принимать указанные лекарственные средства. С целью предотвращения подобного взаимодействия при назначении антибиотиков из группы тетрациклинов или хинолонов лечение стронцием ранелатом следует приостановить.

При комбинированном назначении с пищевыми добавками или препаратами витамина D каких-либо видов взаимодействия установлено не было.

Не отмечено клинически значимого взаимодействия или повышения уровня стронция ранелата в крови при сочетанном применении стронция ранелата со следующими лекарственными средствами: НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту), анилиды (такие как парацетамол), блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, диуретики, сердечные гликозиды (в т.ч. дигоксин), органические нитраты и другие вазодилататоры, применяемые при заболеваниях сердца, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, селективные бета₂-адреномиметики, пероральные антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, статины, фибраты и производные бензодиазепина.

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение пациентов с остеопорозом может быть назначено только врачом, имеющим опыт лечения остеопороза.

Кардиологические ишемические явления

В объединенных данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациенток с постменопаузным остеопорозом, принимавших препарат Бивалос, было отмечено значимое увеличение частоты инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо.

Перед началом лечения и регулярно в дальнейшем врачу следует оценивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациентам с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно назначать стронция ранелат только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Лечение препаратом Бивалос следует прекратить, если у пациента развивается ИБС, заболевание периферических артерий, цереброваскулярное заболевание или если артериальная гипертензия становится неконтролируемой.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с хронической почечной недостаточностью рекомендуется контролировать функцию почек. При развитии тяжелой почечной недостаточности вопрос о продолжении лечения препаратом Бивалос должен решаться в индивидуальном порядке.

Пациенты с ВТЭ

В клинических исследованиях было отмечено увеличение частоты развития ВТЭ, в т.ч. тромбоэмболии легочной артерии. Причина этого явления на данный момент не установлена.

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

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

При лечении больных из группы риска ВТЭ или больных с возможным повышением риска ВТЭ особое внимание должно уделяться выявлению возможных симптомов этого осложнения, а также проведению его адекватной профилактики. Следует иметь в виду, что риск венозного тромбоза повышен у пациентов, находящихся на постельном режиме и/или после хирургической операции. В условиях, которые приводят к иммобилизации, лечение препаратом Бивалос следует немедленно прекратить. Возобновление терапии возможно в случае полного восстановления двигательной активности пациента. При появлении симптомов ВТЭ лечение препаратом Бивалос также следует немедленно прекратить.

Кожные реакции

На фоне применения препарата Бивалос были отмечены случаи развития тяжелых, жизнеугрожающих кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь в сочетании с

эозинофилией и системными симптомами /DRESS-синдром/).

Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах проявления кожных реакций. Максимальный риск развития синдрома Стивенса-Джонсона отмечался в течение первых недель лечения, время от начала приема препарата Бивалос до развития DRESS-синдрома, как правило, составляло 3-6 недель.

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

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

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

Пациентам, прекратившим прием препарата Бивалос из-за развития реакций гиперчувствительности, не следует возобновлять терапию препаратом Бивалос.

Сообщения о тяжелых случаях реакций гиперчувствительности, включая кожную сыпь, синдром Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, у пациентов стран Азии отмечаются с большей частотой, хотя, в целом, редко.

Лабораторные тесты

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

Вспомогательные ингредиенты

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не влияет.

При нарушениях функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (КК 30-70 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется.

У больных с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 30-70 мл/мин) клиренс стронция уменьшается по мере того, как снижается КК (снижение примерно на 30% при значениях КК в диапазоне от 30 до 70 мл/мин), что приводит к возрастанию концентрации стронция в плазме крови. В клинических исследованиях III фазы примерно у 85% больных КК составлял 30-70 мл/мин, и примерно у 6% - менее 30 мл/мин на момент включения в исследование, при этом средний КК составлял около 50 мл/мин. Таким образом, какой-либо коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных по фармакокинетике препарата у больных с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) не имеется.

При нарушениях функции печени

Поскольку стронция ранелат не метаболизируется в организме, какого-либо изменения дозы препарата у больных с печеночной недостаточностью не требуется.

Применение в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

Эффективность и безопасность применения препарата Бивалос у **детей и подростков** не изучалась, в связи с чем назначать данный препарат пациентам данной возрастной группы не рекомендуется.

Условия хранения:

Бивалос

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

Специальных условий хранения не требуется. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Bivalos>