

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФОСАВАНС® ПЛЮС
(FOSAVANCE® PLUS)

Склад:

діючі речовини: alendronate sodium, cholecalciferol;

1 таблетка містить алендронату натрію еквівалентно 70 мг алендронової кислоти та 140 мкг (5600 МО) холекальциферолу (вітаміну D₃);

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна (Е 460), кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат (Е 572);

гранула вітаміну D₃ містить: желатин, сахарозу, бутилгідрокситолуол (Е 321), крохмаль кукурудзяний (модифікований), натрію алюмосилікат (Е 554), тригліцериди середнього ланцюга.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати.

Код АТХ М05В В03.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для лікування остеопорозу у жінок у постменопаузі, які не отримують вітамін D додатково та мають ризик дефіциту вітаміну D.
- Для зниження ризику переломів кісток хребта та стегна.

Протипоказання.

- Надмірна чутливість до будь-якого компонента препарату.
- Захворювання стравоходу та інші фактори, що сповільнюють його спорожнення, наприклад структури або ахалазія.
- Нездатність хворого залишатися у вертикальному положенні (стоячи або сидячи) протягом 30 хвилин.
- Гіпокальціємія.

Спосіб застосування та дози.

Препарат для перорального застосування. Рекомендована доза Фосаванс® Плюс становить одну таблетку один раз на тиждень.

У разі пропуску прийому Фосаванс® Плюс необхідно прийняти одну таблетку вранці найближчого дня. Не слід приймати дві таблетки в один і той же день, але надалі необхідно повернутися до прийому препарату один раз на тиждень в той день тижня, що був обраний на початку лікування.

З огляду на характер перебігу остеопорозу, Фосаванс® Плюс призначений для тривалого прийому. Оптимальна тривалість лікування остеопорозу бісфосфонатами не була визначена. Потребу в продовженні лікування слід періодично повторно оцінювати, враховуючи переваги та ризики Фосаванс® Плюс для кожного окремого пацієнта, зокрема через 5 або більше років застосування.

Пацієнтам слід додатково приймати препарати кальцію, якщо кальцій надходить з їжею недостатньо (дивіться розділ «Особливості застосування»). Еквівалентність прийому 5600 МО вітаміну D₃ на тиждень у складі Фосаванс® Плюс добовій дозі 800 МО вітаміну D не вивчалася.

Застосування препарату пацієнтами літнього віку

У ході клінічних досліджень не встановлена вікова розбіжність профілю ефективності або безпеки алендронату. Тому для пацієнтів літнього віку корекція дози не є необхідною.

Застосування препарату при порушенні функції нирок

Фосаванс® Плюс не рекомендований пацієнтам з порушенням функції нирок при клубочковій фільтрації менше 35 мл/хв через недостатній досвід застосування Фосаванс® Плюс цією групою пацієнтів. Для пацієнтів, у яких швидкість клубочкової фільтрації більше 35 мл/хв, корекція дози не є необхідною.

Застосування препарату дітьми

Застосування Фосаванс® Плюс дітьми віком до 18 років не вивчалася. Фосаванс® Плюс не слід застосовувати дітям віком до 18 років через недостатність даних про застосування препарату цією групою пацієнтів.

Фосаванс® Плюс приймають по 1 таблетці принаймні за 30 хв до першого прийому їжі, рідини або лікарських засобів (включаючи антациди, препарати кальцію та вітаміни), запиваючи повною склянкою звичайної води (НЕ мінеральною водою). Інші напої (включаючи мінеральну воду), їжа й деякі лікарські засоби можуть знизити всмоктування Фосаванс®Плюс (дивіться розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та розділ «Побічні реакції»).

Для зниження ризику подразнення стравоходу та супутніх побічних реакцій необхідно дотримуватися таких правил (дивіться розділ «Особливості застосування»):

- Фосаванс® Плюс слід приймати вранці відразу після підйому з ліжка, запиваючи повною склянкою води (не менше 200 мл).
- Таблетку Фосаванс® Плюс потрібно ковтати цілою. Таблетки не можна розламувати, розжовувати або розсмоктувати в роті через імовірність утворення виразок у порожнині рота та в глотці.
- Пацієнтам не слід приймати горизонтальне положення до першого прийому їжі.
- Пацієнтам не слід приймати горизонтальне положення як мінімум протягом 30 хвилин після прийому Фосаванс® Плюс.
- Фосаванс® Плюс не слід приймати перед сном або до підйому з ліжка.

Побічні реакції.

Побічні явища виникали найчастіше з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, включаючи біль в животі, диспепсію, виразку стравоходу, дисфагію, здуття та кислотну регургітацію (> 1 %).

Нижчеподані побічні реакції зафіксовані в ході клінічних досліджень та/або в період застосування алендронату після його реєстрації.

Не виявлено жодних додаткових побічних реакцій стосовно комбінації алендронату та холекальциферолу.

Частота визначається як: дуже часто (< 1/10), часто (від > 1/100 до < 1/10), нечасто (від > 1/1000 до < 1/100), рідко (від > 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

Порушення з боку імунної системи	<i>Рідко:</i> реакції надмірної чутливості, включаючи кропив'янку та ангіоневротичний набряк.
Порушення з боку обміну речовин і харчування	<i>Рідко:</i> симптоматична гіпокальціємія, часто на фоні відповідної схильності [§] .
Порушення з боку нервової системи	<i>Часто:</i> головний біль, запаморочення [†] . <i>Нечасто:</i> дисгевзія [†] .
Порушення з боку органів зору	<i>Нечасто:</i> запалення очей (увеїт, склерит або епісклерит).

Порушення з боку органів слуху та рівноваги	<i>Часто:</i> запаморочення [†] .
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	<i>Часто:</i> біль в животі, диспепсія, запор, діарея, метеоризм, виразка стравоходу*, дисфагія*, здуття живота, кислотна регургітація. <i>Нечасто:</i> нудота, блювання, гастрит, езофагіт*, ерозії стравоходу*, мелена [†] . <i>Рідко:</i> стриктура стравоходу*, поява виразок у порожнині рота й глотці*, перфорація, виразки та кровотеча у верхніх відділах ШКТ [§] .
Порушення з боку шкіри й підшкірної тканини	<i>Часто:</i> алопеція [†] , свербіж [†] . <i>Нечасто:</i> висипання, еритема. <i>Рідко:</i> висипання з фоточутливістю, тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз [‡] .
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	<i>Дуже часто:</i> кістково-м'язові болі (болі в кістках, м'язах або суглобах), іноді дуже сильні [§] . <i>Часто:</i> набряк суглобів. [†] <i>Рідко:</i> остеонекроз щелепи ^{‡§} , нетипові підвертлюжні та діафізарні переломи стегна (побічне явище, притаманне класу бісфосфонатів). [±]
Ускладнення загального характеру та реакції в місці введення	<i>Часто:</i> астения [†] , периферичні набряки. [†] <i>Нечасто:</i> транзиторні симптоми, що нагадують фазу гострої реакції (міалгія, нездужання та рідко лихоманка) зазвичай на початку лікування [†] .
[§] Див. розділ "Особливості застосування". [†] Частота в клінічних дослідженнях була подібною в групах прийому препарату та плацебо. * Див. розділи "Спосіб застосування та дози" та "Особливості застосування". [‡] Це побічне явище було ідентифіковане в результаті нагляду після реєстрації препарату. Частота рідкісних побічних явищ була оцінена на основі результатів відповідних клінічних досліджень. [±] Ідентифіковано після реєстрації препарату.	

Передозування.

Алендронат

У разі передозування алендронату при пероральному прийомі може виникнути гіпокальціємія, гіпофосфатемія, небажані явища з боку верхнього відділу ШКТ, такі як розлад шлунка, печія, езофагіт, гастрит або виразка.

Специфічна інформація про лікування передозування алендронатом відсутня. У разі передозування Фосаванс® Плюс пацієнту варто прийняти молоко або антациди для зв'язування алендронату. Для запобігання подразнення стравоходу не слід викликати блювоту. Пацієнти мають залишатися у вертикальному положенні.

Холекальциферол (вітамін D₃)

Токсичність вітаміну D документально не підтверджена в період тривалого лікування здорових добровольців у дозі менше 10000 МО/доба. У ході клінічного дослідження за участю здорових добровольців вітамін D₃ у добовій дозі 4000 МО в період до п'яти місяців не викликав гіперкальціурію або гіперкальціємію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фосаванс® Плюс показаний тільки жінкам у період постменопаузи, тому його не можна приймати в період вагітності або грудного вигодовування.

Вагітність

Відсутні достатні дані про застосування Фосаванс® Плюс в період вагітності. Дослідження алендронату на тваринах не свідчать про прямий шкідливий вплив на вагітність, розвиток ембріону/плода або розвиток у постнатальний період. Застосування алендронату у щурів у період вагітності спричиняло дистоцію на фоні гіпокальціємії. У ході досліджень на тваринах була виявлена гіперкальціємія та репродуктивна токсичність при прийомі вітаміну D у великих дозах.

Лактація

Не встановлено, чи проникає алендронат у грудне молоко. Холекальциферол і деякі його активні метаболіти виводяться з грудним молоком.

Фертильність

Бісфосфонати інкорпоровані в кістковий матрикс, з якого вони поступово вивільняються протягом декількох років. Кількість бісфосфонатів, інкорпорованих в кістках дорослих пацієнтів, а отже кількість бісфосфонатів, доступних для зворотного вивільнення в системний кровотік, прямо залежить від дози та тривалості застосування бісфосфонатів (дивіться розділ «Фармакокінетика»). Дані про ризик для плоду у людей відсутні. Однак існує теоретичний ризик шкоди для плоду, зокрема для скелету, якщо жінка завагітніла після завершення курсу терапії бісфосфонатами. Вплив часу, що пройшов від припинення лікування бісфосфонатами до зачаття, видів бісфосфонатів, а також способу введення (внутрішньовенно або перорально) на ризик не вивчався.

Діти.

Фосаванс® Плюс не показаний для застосування дітям.

Особливості застосування.

Алендронат

Алендронат може спричинити місцеве подразнення слизової оболонки верхніх відділів ШКТ. З огляду на можливе ускладнення основного захворювання препарат варто призначати з обережністю пацієнтам із загостреннями захворювань верхніх відділів ШКТ, таких як дисфагія, захворювання стравоходу, гастрит, дуоденіт, виразка, або пацієнтам, які нещодавно (протягом останнього року) мали тяжке захворювання ШКТ, таке як виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, активна шлунково-кишкова кровотеча, оперативне втручання у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, окрім пілоропластики (дивіться розділ «Протипоказання»). При лікуванні пацієнтів, у яких діагностовано стравохід Барретта, слід індивідуально оцінювати переваги та ризики прийому алендронату.

У пацієнтів, які одержують алендронат, зафіксували такі побічні реакції з боку стравоходу (іноді у тяжкій формі та такі, що потребують госпіталізації), як езофагіт, виразка та ерозія стравоходу, які зрідка призводять до виникнення стриктур стравоходу. У зв'язку із цим лікарі мають бути особливо уважними до будь-яких симптомів, що вказують на можливі порушення з боку стравоходу, а пацієнтів слід попередити про необхідність припинити прийом алендронату та звернутися до лікаря у разі появи в них симптомів подразнення стравоходу, таких як дисфагія, біль при ковтанні або за грудиною, поява або посилення печії (дивіться розділ «Побічні реакції»).

Ризик виникнення тяжких небажаних явищ з боку стравоходу зростає в пацієнтів, які порушують рекомендації щодо прийому алендронату та/або продовжують приймати алендронат з появою симптомів подразнення стравоходу. Дуже важливо, щоб пацієнт одержав повні рекомендації щодо прийому препарату та зрозумів їх (дивіться розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнти мають знати, що ризик розвитку захворювань стравоходу зростає у разі невиконання цих рекомендацій.

Хоча в ході масштабних клінічних досліджень алендронату підвищений ризик не встановлений, відомі рідкісні випадки (після реєстрації препарату) появи виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, іноді в тяжкій формі та з ускладненнями (дивіться розділ «Побічні реакції»).

Остеонекроз щелепи

Відомі випадки остеонекрозу щелепи, асоційованого, головним чином, з попереднім видаленням зубів та/або локальною інфекцією (у т.ч. остеомієліт), у хворих на рак, які одержували схеми лікування, що включали, насамперед, внутрішньовенне введення бісфосфонатів. Багато з цих пацієнтів проходили хіміотерапію та одержували кортикостероїди. Випадки остеонекрозу щелепи також траплялись в пацієнтів з остеопорозом, що отримували бісфосфонати перорально.

Оцінюючи індивідуальний ризик розвитку остеонекрозу щелепи, слід враховувати такі фактори:

- Потужність бісфосфонатів (найвища - в золедроновій кислоті), спосіб введення (див. вище) та сукупна доза.
- Рак, хіміотерапія, радіотерапія, кортикостероїди, паління.
- Історія стоматологічних захворювань, недостатня гігієна ротової порожнини, періодонтальні захворювання, інвазивні стоматологічні процедури та неадекватно підібрані зубні протези.

Необхідність стоматологічного огляду та відповідного профілактичного лікування варто розглядати до початку лікування бісфосфонатами пацієнтів із стоматологічними факторами ризику.

У період лікування пацієнтам цієї категорії потрібно, за можливості, уникати інвазивних стоматологічних процедур. У пацієнтів, у яких з'явився остеонекроз щелепи в період лікування бісфосфонатами, оперативне стоматологічне лікування може призвести до погіршення стану. Стосовно пацієнтів, яким потрібні стоматологічні процедури, відсутні дані про те, що припинення лікування бісфосфонатами може знизити ризик розвитку остеонекрозу щелепи. Рішення про лікування кожного пацієнта приймає лікар на основі індивідуальної оцінки співвідношення переваг та ризиків.

Під час лікування бісфосфонатами всім пацієнтам слід порекомендувати підтримувати належну гігієну ротової порожнини, регулярно відвідувати стоматолога та повідомляти про будь-які стоматологічні симптоми, наприклад хитання зубів, біль чи набряк.

М'язово-скелетний біль

Відомі випадки виникнення болю в кістках, суглобах та/або м'язах у пацієнтів, які приймають бісфосфонати. У період застосування препарату після його реєстрації, такі симптоми рідко були тяжкими та/або призводили до втрати працездатності (дивіться розділ «Побічні реакції»).

Час до виникнення симптомів коливався в межах від одного дня до декількох місяців після початку лікування. Більшість пацієнтів відчували полегшення стану після припинення лікування. У разі поновлення прийому того ж препарату або іншого бісфосфонату симптоми виникали знову.

Нетипові переломи стегна

Відомі випадки нетипових підвертлюжних та діафізарних переломів стегна в пацієнтів, які отримували лікування бісфосфонатами, переважно у тих, які проходили тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можуть виникнути в будь-якій частині стегнової кістки, починаючи з ділянки трохи нижче малого вертлюга стегнової кістки до ділянки над надвиростковим потовщенням. Такі переломи виникали після мінімальної травми або за відсутності травми, а деякі пацієнти відчували біль в стегновій чи паховій ділянці, що часто є ознакою стресових переломів, протягом від декількох тижнів до декількох місяців до звернення із остаточним переломом стегна. Переломи часто носили двосторонній характер. Отже, необхідно проводити огляд контралатеральної стегнової кістки у пацієнтів із переломами стегнової кістки, які отримували лікування бісфосфонатами. Також повідомляли про випадки повільного зрощування таких переломів. Припинення лікування бісфосфонатами пацієнтів з підозрою на атипичний перелом стегна повинно бути розглянуто для оцінки пацієнта на основі індивідуального співвідношення ризику та вигоди.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнти мусять повідомляти про будь-який біль у стегні, гомілковій кістці або паху, і кожен пацієнт з такими симптомами повинен пройти обстеження на наявність неповного перелома стегна.

Ниркова недостатність

Фосаванс® Плюс не рекомендується призначати пацієнтам з нирковою недостатністю при швидкості клубочкової фільтрації менше 35 мл/хв (дивіться розділ «Спосіб застосування та дози»).

Обмін речовин в кісткових тканинах та мінеральний обмін

Варто враховувати й інші причини остеопорозу, крім дефіциту естрогенів та віку.

За наявності гіпокальціємії рівень кальцію необхідно нормалізувати до початку лікування Фосаванс® Плюс (дивіться розділ «Протипоказання»). Інші порушення мінерального обміну (наприклад дефіцит вітаміну D і гіпаратиреоїдизм) також мають бути усунуті до початку лікування Фосаванс® Плюс. Вміст вітаміну D у Фосаванс® Плюс недостатній для корекції дефіциту вітаміну D. У пацієнтів з таким дефіцитом необхідно контролювати рівень кальцію в сироватці крові та симптоми гіпокальціємії в період лікування Фосаванс® Плюс. Оскільки алендронат збільшує вміст мінеральних речовин в кістках, може спостерігатися зниження рівня кальцію й фосфатів у сироватці крові, особливо в пацієнтів, які приймають глюкокортикоїди і у яких всмоктування кальцію може бути зниженим. Зниження цих показників, як правило, є незначним та безсимптомним. Однак траплялися рідкісні випадки симптоматичної гіпокальціємії, яка може мати тяжку форму і часто виникає в пацієнтів з відповідною схильністю (наприклад гіпаратиреоїдизм, дефіцит вітаміну D та мальабсорбція кальцію) (дивіться розділ «Побічні реакції»).

Холекальциферол (вітамін D₃)

Вітамін D₃ може сприяти посиленню гіперкальціємії та/або гіперкальціурії у пацієнтів із захворюваннями, асоційованими з нерегульованою гіперпродукцією кальцитріолу (наприклад лейкоїдизм, лімфома, саркоїдоз). Таким пацієнтам потрібний моніторинг вмісту кальцію в сечі та сироватці крові.

У пацієнтів з мальабсорбцією може відмічатися порушення всмоктування вітаміну D₃.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактозу та сахарозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією чи дефіцитом сахарози/ізомальтози не слід приймати цей препарат.

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

Фосаванс® Плюс не має або має незначний безпосередній вплив на здатність керувати автотранспортом і використовувати інші механізми. Деякі побічні реакції (наприклад, помутніння зору, запаморочення та сильний біль у кістках, м'язах або суглобах, що були зареєстровані при прийомі Фосаванс® Плюс, можуть вплинути на здатність деяких пацієнтів керувати автотранспортом або використовувати інші механізми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алендронат

Всмоктування алендронату може порушуватися при одночасному прийомі з їжею та рідиною (у т. ч. мінеральною водою), препаратами кальцію, антацидами та іншими лікарськими засобами для перорального застосування. У зв'язку з цим інтервал між прийомом алендронату і будь-якими іншими лікарськими засобами для перорального застосування має становити не менше 30 хвилин (дивіться розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Фармакокінетика»).

Оскільки нестероїдні протизапальні засоби можуть викликати подразнення ШКТ, слід обережно приймати препарати цієї групи в комбінації з алендронатом.

Холекальциферон

Олестра, мінеральні масла, орлістат, а також секвестранти жовчних кислот (наприклад, холестирамін, коlestипол) можуть ускладнювати всмоктування вітаміну D. Протисудомні препарати, циметидин, тіазидні діуретики можуть прискорювати катаболізм вітаміну D. Потребу в додатковому прийомі вітаміну D слід розглядати індивідуально.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Алендронат

Фосаванс® Плюс є комбінованим препаратом, до складу якого входить дві діючі речовини: натрію алендронат та холекальциферол (вітамін D₃). Натрію алендронат – це бісфосфонат, що інгібує процес резорбції кісткової тканини остеокластами, не чинячи прямого впливу на утворення нової кісткової тканини. У ході доклінічних досліджень була виявлена краща локалізація алендронату в зонах активної резорбції. Відбувається процес інгібування активності остеокластів, що не впливає на процес залучення або приєднання остеокластів. Під час лікування алендронатом формується нормальна кісткова тканина.

Холекальциферол

Холекальциферол продукується в шкірі шляхом перетворення 7-дегідрохолестеролу у вітамін D₃ під впливом ультрафіолету. За відсутності достатньої кількості сонячного світла вітамін D₃ є незамінним елементом харчування. Вітамін D₃ метаболізується до 25-гідроксивітаміну D₃ у печінці, де й відбувається його накопичення. Перетворення його в активний кальцій-мобілізуючий гормон 1,25-дигідровітамін D₃ (кальцитріол) відбувається в нирках і чітко регулюється. Основний механізм дії 1,25-дигідровітаміну D₃ полягає в збільшенні кишкової абсорбції кальцію та фосфатів, а також регуляції рівня кальцію в плазмі крові, виведення кальцію та фосфатів нирками, формування кісткової тканини і її резорбції.

Вітамін D₃ необхідний для нормального формування кісткової тканини. Недостатність вітаміну D розвивається при неадекватній експозиції сонячного світла та/або при неправильному харчуванні. Недостатність вітаміну D пов'язана з негативним балансом кальцію, втратою кісткової маси, підвищеним ризиком переломів кісток. У складних випадках недостатність вітаміну D призводить до вторинного гіпаратиреозу, гіпофосфатемії, міастенії, остеомалії, подальшого зростання ризику падінь та переломів у пацієнтів з остеопорозом. Додатковий вітамін D зменшує ці ризики та їх наслідки.

Фармакокінетика.

Алендронат

Всмоктування

Відносно внутрішньовенної референтної дози середня біодоступність алендронату в дозі 5–70 мг при пероральному прийомі натщесерце не пізніше ніж за дві години до стандартного сніданку, становить 0,64% у жінок. При прийомі алендронату за годину або півгодини до сніданку біодоступність знижується відповідно до рівня 0,46% та 0,39%. У ході досліджень остеопорозу алендронат виявився ефективним при застосуванні мінімум за 30 хвилин до першого прийому їжі або рідини.

Компонент алендронату в комбінованій таблетці Фосаванс® Плюс (70 мг/ 5600 МЕ) є біоеквівалентним таблетці алендронату 70 мг.

Біодоступність алендронату незначна у разі прийому під час сніданку або протягом 2 годин після сніданку. Одночасний прийом алендронату з кавою або апельсиновим соком знижує біодоступність препарату приблизно на 60%.

У здорових добровольців при прийомі всередину преднізону (20 мг тричі на добу протягом п'яти днів) не спостерігалось клінічно значущої зміни біодоступності алендронату, прийнятого перорально (середнє підвищення становить 20 – 44%).

Розподіл

Досліди на щурах продемонстрували, що алендронат транзиторно розподіляється в м'яких тканинах після внутрішньовенного введення в дозі 1 мг/кг, після чого швидко розподіляється в кісткових тканинах або виводиться із сечею. У людини в рівноважному стані (за винятком кісткової тканини) обсяг розподілу становить щонайменше 28 л. При прийомі в терапевтичних дозах концентрація алендронату в плазмі крові є занизькою для аналітичного визначення (< 5 нг/мл). Зв'язування алендронату з білками в плазмі людини становить приблизно 78%.

Метаболізм

Відсутні дані про те, що алендронат піддається метаболізму в організмі людини або тварини.

Виведення

Після однократного внутрішньовенного введення [14 C]-міченого алендронату приблизно 50% його виводилося із сечею протягом 72 годин. Виведення міченого препарату з калом було незначним або не визначалося. Після однократного внутрішньовенного введення алендронату в дозі 10 мг його нирковий кліренс становив 71 мл/хв, а системний кліренс не перевищував 200 мл/хв. Концентрація препарату в плазмі знижувалась більш ніж на 95% протягом шести годин після внутрішньовенного введення препарату. Кінцевий

період напіввиведення в людини перевищує десять років, що відображає вивільнення алендронату з кісткової тканини. Алендронат не виділяється через кислотні чи основні транспортні системи нирок у щурів, і отже немає підстав припускати, що алендронат буде перешкоджати екскреції в людини інших лікарських засобів цими системами.

Холекальциферол (вітамін D₃).

Всмоктування

У здорових добровольців (обох статей) після застосування Фосаванс® Плюс натщесерце зранку та за дві години до прийому їжі середній показник площі під кривою «концентрація-час сироватки» (AUC₀₋₈₀ год) (без корекції стосовно ендогенних рівнів вітаміну D₃) становив 490,2 нг*год/мл. Середня величина максимальної концентрації вітаміну D₃ у сироватці крові (C_{max}) становила 12,2 нг/мл, а середній час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) - 10,6 год. Біодоступність 5600 МО вітаміну D₃ у Фосаванс® Плюс аналогічна біодоступності 5600 МО вітаміну D₃ при його прийомі окремо.

Розподіл

Після абсорбції в кишечнику вітамін D₃ надходить у кров у складі хіломікронів і швидко розподіляється, головним чином потрапляючи у печінку, де відбувається його трансформація в 25-гідроксिवітамін D₃ – основну форму його накопичення в організмі. Менші кількості вітаміну D₃ розподіляються в жировій та м'язовій тканинах, де вони накопичуються у вигляді вітаміну D₃ для подальшого вивільнення в кровоток. Циркулюючий в кровотоці вітамін D₃ зв'язується з вітамін-D-зв'язувальним білком.

Метаболізм

Вітамін D₃ швидко метаболізується шляхом гідроксилювання в печінці в 25-гідроксिवітамін D₃, а потім метаболізується в нирках в 1,25-дигідроксिवітамін D₃, що є біологічно активною формою цього вітаміну. Перед виведенням вітаміну відбувається його подальше гідроксилювання. Незначна кількість вітаміну D₃ перед виведенням проходить глюкуронідацію.

Виведення

При прийомі радіоактивного вітаміну D₃ у здорових осіб середня екскреція радіоактивного препарату із сечею через 48 годин становила 2,4%, з калом – 4,9% через 4 доби. В обох випадках препарат виводився переважно у вигляді метаболітів. Середній період напіввиведення вітаміну D₃ із сироватки крові після прийому Фосаванс® Плюс (70 мг / 2800 МО) перорально становить приблизно 24 години.

Ниркова недостатність

Доклінічні дослідження демонструють, що алендронат, який не відклався в кістковій тканині, швидко виводиться з організму із сечею. Не було отримано підтверджень його накопичення в кістковій тканині після тривалого лікування тварин кумулятивними внутрішньовенними дозами до 35 мг/кг. Хоча клінічна інформація щодо цього відсутня, найімовірніше, у людини, як і у тварин, виведення алендронату нирками буде нижчим у пацієнтів з порушенням функції нирок. Отже, у пацієнтів з порушенням функції нирок можна очікувати дещо більше накопичення алендронату в кістковій тканині (дивіться розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки білого або майже білого кольору, модифікованої прямокутної форми із зображенням у вигляді кістки з одного боку та з відбитком "270" з іншого боку.

Термін придатності.

18 місяців.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 4 таблетки в блістері із ПВХ/ алюмінієвої фольги. По 1 блістеру разом з інформаційною наклейкою та інструкцією для медичного застосування в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Виробник «in bulk»:

Фросст Іберика, С. А., Іспанія/ Frosst Iberica, S.A., Spain

Виробник, відповідальний за первинне, вторинне пакування та випуск серії:

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/ Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Місцезнаходження.

Віа Комплютенсе, 140, 28805 Алкалья де Енарес, Мадрид, Іспанія/ Via Complutense, 140, 28805 Alcala de Henares, Madrid, Spain

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/ Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands