

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### БОНАПУР таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг (Ібандронова кислота)

Це короткий виклад плану управління ризиками (ПУР) для ЛЗ БОНАПУР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг, діюча речовина - *ibandronic acid*. У ПУР зазначені основні проблеми безпеки лікарського засобу та засоби їх мінімізації. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу надає медичним працівникам і пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати ЛЗ БОНАПУР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг

Нових важливих проблем, включених в оновлення ПУР ЛЗ БОНАПУР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг – не виявлено.

#### I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

Лікарський засіб БОНАПУР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг застосовується для:

Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальний період із підвищеним ризиком переломів. Продемонстровано зниження ризику вертебральних переломів, ефективність щодо запобігання переломів шийки стегна не встановлена.

#### II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, І ДІЯЛЬНІСТЬ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Нижче викладені важливі ризики для ЛЗ БОНАПУР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг, а також заходи щодо мінімізації таких ризиків.

Заходами з мінімізації ризиків для лікарського засобу можуть бути:

- Конкретна інформація, така як попередження, запобіжні заходи чи поради щодо правильного застосування описані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу адресована пацієнтам та медичним працівникам;
- Важлива порада щодо упаковки лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці, вибирається так, щоб забезпечити вірне застосування та лікування препаратом;
- Правовий статус лікарського – спосіб відпускання ліків пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта) може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Окрім цих заходів, інформація про побічні реакції, якщо такі відбудуться при застосуванні лікарського засобу, збиратиметься та регулярно аналізуватиметься, щоб у разі необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи відносяться до рутинного фармаконагляду.

#### II.A Список важливих ризиків і відсутньої інформації

Важливі ризики ЛЗ БОНАПУР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Виявлені ризики – це проблеми, щодо яких є достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ БОНАПУР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. Потенційні ризики – це ризики, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі деяких попередніх даних, але цей зв'язок не був повністю доведений і потребує подальшої оцінки.

Основні проблеми безпеки*	
Важливі ідентифіковані ризики	Остеонекроз верхньої та нижньої щелеп Побічні реакції з боку стравоходу Реакція гострої фази Атиповий перелом довгих кісток Гіпокальціємія Анафілактичні реакції
Важливі потенційні ризики	Миготлива аритмія Порушення функції нирок
Відсутня інформація	-

\*Основні проблеми безпеки відповідають інформації щодо ризиків на діючу речовину Ibandronic acid які відображені у Risk Management Plan (RMP) of active substances per product ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/bonviva-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/bonviva-epar-risk-management-plan_en.pdf) )

## П.В Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Остеонекроз верхньої та нижньої щелеп	
Докази, які пов'язують з ризиком застосування препарату	Постмаркетингові дослідження
Фактори ризику та групи ризику	Відомі фактори ризику для ОНЩ: <ul style="list-style-type: none"> <li>- підтвердженний діагноз онкологічних захворювань;</li> <li>- супутні терапії (наприклад, хіміотерапія (включаючи інгібітори ангіогенезу <i>Ruggiero SL та ін. 2014 р. Променева терапія, кортикостероїди</i>)</li> <li>- коморбідні розлади (наприклад Хвороба, вживання тютюну та похилий вік).</li> </ul> Фактори ризику можна класифікувати відповідно до <i>Kanis Ja et al. 2008</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Місцеві</i> (пародонтальні захворювання, травма протеза (наприклад, зубна стоматологічна екстракція), місцева злякисність, інші супутні захворювання);</li> <li>- <i>Демографічні</i> (вік, раса, діагностика раку, кортикостероїдна терапія, діабет, куріння, вживання алкоголю, погана гігієна ротової порожнини та хіміотерапевтичні препарати).</li> </ul>
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи інформування про ризики:</b> Відповідні попередження наведено в наступних розділах ІДМЗ: Особливості застосування, Побічні реакції. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Картка попередження для пацієнта  Рецептурний статус: Лікарський засіб за рецептом.

Важливий ідентифікований ризик: Побічні реакції з боку стравоходу	
Докази, які пов'язують з ризиком застосування препарату	Аналіз GRPD, проведений у Великій Британії, показав, що у пацієнтів з остеопорозом, які не приймали бісфосфонати, спостерігалася вища частота побічних реакцій у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту порівняно з групою, у

	<p>якої був відсутній діагноз остеопороз, відповідно за статтю та віком (частота випадків 2,8% проти 1,8%) <i>Cryer B et al. 2002, Van Staa T et al. 1997.</i></p> <p>Дослідження Організації охорони здоров'я США (US HMO) дійшло висновку, що остеопороз є потенційним фактором, що впливає на взаємозв'язок між перфорацією, кровотечею та виразкою алендронату та шлунково-кишкового тракту <i>Donahue JG et al. 2002.</i></p> <p>FDA опублікувала публікацію про потенційні сигнали, пов'язані з пероральними бісфосфонатами, щодо раку стравоходу (4 лютого 2009 р.).</p> <p>В одному невеликому дослідженні за участі 154 пацієток з раком молочної залози, які отримували або променеву терапію плюс хіміотерапію, або лише радіотерапію, показало, що у 28% пацієток, які отримували променеву терапію плюс хіміотерапію, та у 5% пацієток, які отримували лише променеву терапію, розвинувся помірний або тяжкий езофагіт/дисфагія (<i>Fiets WE et al. 2003</i>).</p>
Фактори ризику та групи ризику	Спеціальні групи та фактори ризику не досліджувались
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи інформування про ризики:</b> Відповідні попередження наведено в наступних розділах ІДМЗ: Особливості застосування, Побічні реакції.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Відсутні. Рецептурний статус: Лікарський засіб за рецептом.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Реакція гострої фази</b>	
Докази, які пов'язують з ризиком застосування препарату	Відомо, що внутрішньовенне введення азотовмісних бісфосфонатів викликає побічні ефекти, подібні до реакції гострої фази <i>Adami S et al. 1987.</i>
Фактори ризику та групи ризику	Спеціальні групи та фактори ризику не досліджувались
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи інформування про ризики:</b> Відповідні попередження наведено в наступних розділах ІДМЗ: Побічні реакції.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Відсутні. Рецептурний статус: Лікарський засіб за рецептом.</p>
<b>Важливий ідентифікований ризик: Атиповий перелом довгих кісток</b>	
Докази, які пов'язують з ризиком застосування препарату	На основі наявної літератури, існує припущення, що виникнення атипових переломів стегнової кістки при постменопаузальному остеопорозі та/або надмірне пригнічення кісткового обміну пов'язане з тривалим застосуванням бісфосфонатів. <i>Visekruna M et al. 2008, Neviasser AS et al. 2008, Goh SK et al. 2007, Odvina CV et al. 2005, Lee Pet al, 2008, Shane E et al. 2014.</i>

	<p>У відповідях ЕМА від 21 жовтня 2010 року ЕМА/СНМР/661040/2010, розгляд СНМР, власник реєстраційного посвідчення дійшов висновку, що у пацієнтів, які отримували ібандронат, було отримано низку повідомлень про субвертельні та діафізарні переломи стегнової кістки з мінімальною травмою або без неї, а також про стресові переломи, що не пов'язані зі стегновою кісткою.</p> <p>Після ретельного огляду всіх доступних доклінічних, клінічних та опублікованих літературних даних, не було виявлено жодних випадків атипових стресових переломів, пов'язаних із застосуванням ібандронової кислоти у пацієнтів з метастатичним захворюванням кісток або гіперкальціємією, пов'язаною з пухлиною.</p> <p>Атипові переломи</p> <p>6 січня 2021 року Агентство з фармацевтичних препаратів та медичних виробів (PMDA) Японії оприлюднило докази, що підтверджують зв'язок лікування ібандроновою кислотою з атиповими переломами інших довгих кісток, ніж стегнова кістка. В рамках перевірки сигналів, огляд літератури показав, що атипові переломи довгих кісток, таких як ліктьова та великогомілкова кістки, також були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тривале лікування</p> <p><i>Deguchi S et al. 2021; Handa K et al. 2020; Tan SH et al. 2015; Neo YMP et al. 2021; Asano Y et al. 2020; Moon J et al. 2013; Yam MG et al. 2017.</i></p> <p>Ці переломи виникають після мінімальної травми або відсутності травми, і деякі пацієнти відчують продромальний біль до того, як у них з'явиться повний перелом.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Атипові переломи довгих кісток, частіше трапляються у пацієнтів, які тривало піддавалися впливу біологічно активних речовин, зазвичай більше 3 років (медіана лікування 7 років) <i>Shane E et al. 2014.</i></p> <p>Найчастіше переломи були виявленими у жінок похилого віку з остеопорозом через дефіцит естрогенів у постменопаузі <i>Metcalf D. 2008.</i></p> <p>Пацієнти із супутніми захворюваннями, що потребують тривалого застосування глюкокортикоїдів (наприклад, ревматоїдний артрит), схильні до переломів, спричинених крихкістю кісток, через вторинний остеопороз, як описано в серії з трьох випадків <i>Visekruna M et al. 2008.</i></p> <p>Іншими факторами ризику є:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вік;</li> <li>- Недоїдання;</li> <li>- Зниження фізичної активності;</li> <li>- Підвищений ризик падінь</li> </ul> <p><i>Martin-Hunyadi C et al. 2000, Dolinak D. 2008.</i></p> <p>Фактори ризику переломів, отримані з клінічних джерел даних:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- наявність переломів в анамнезі;</li> <li>- супутні препарати (глюкокортикоїди, тіазолідиніони,</li> </ul>

	<p>інгібітори протонної помпи, протисудомні препарати, статини, ЗГТ, SERMs, кальцитонін);</p> <p>- супутні захворювання (діабет, ревматоїдний артрит, хронічна хвороба нирок, порушення всмоктування, порушення фосфатного обміну, ендопротезування суглобів, дефіцит вітаміну D).</p> <p>Фактором ризику переломів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями є метастази в кістках. Метастази в кістках можуть призвести до остеолізу, остеогенезу або обох процесів захворювання. Чисто остеолітичні ураження можуть призвести до гіперкальціємії та підвищеної концентрації маркерів руйнування кісткового матриксу (таких як пептиди, що містять гідроксипролін у сечі).</p> <p>Зазвичай остеолітичні ураження пов'язані з болем у кістках, а у випадках підвищеного руйнування кісток часто спостерігаються переломи в місці визначення метастазів, що значно збільшує захворюваність і навіть смертність у цих пацієнтів.</p> <p>Тривале застосування біполярних контрацептивів (показаних для онкології та посттравматичного лікування) вважається основним фактором ризику атипових переломів.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b><i>Рутинні заходи інформування про ризики:</i></b> Відповідні попередження наведено в наступних розділах ІДМЗ: Особливості застосування, Побічні реакції.</p> <p><u><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i></u> Відсутні. Рецептурний статус: Лікарський засіб за рецептом.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Гіпокальціємія</b>	
Докази, які пов'язують з ризиком застосування препарату	Механізм дії: Як і інші бісфосфонати, ібандронова кислота може спричинити тимчасове зниження рівня кальцію в сироватці крові.
Фактори ризику та групи ризику	Гіперпаратиреоз, злоякісні новоутворення, тиреоїдектомія <i>McHenry CR та ін. 1994, Erbil Y та ін. 2009;</i> вживання ліків (таких як літій), хіміотерапія, антибіотики та антибіотики <i>Maalouf NM та ін. 2006, Tanvetyanon T та ін. 2004,</i> вживання алкоголю <i>Laitinen K та ін. 1991,</i> дефіцит вітаміну D <i>Nordin BE та ін. 1989,</i> ниркова недостатність <i>Henley D та ін. 2005.</i>
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b><i>Рутинні заходи інформування про ризики:</i></b> Відповідні попередження наведено в наступних розділах ІДМЗ: Протипоказання, Особливості застосування, Побічні реакції, Передозування.</p> <p><u><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i></u> Відсутні. Рецептурний статус: Лікарський засіб за рецептом.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Анафілактичні реакції</b>	
Докази, які пов'язують з ризиком застосування препарату	Реакції гіперчутливості класифіковані як рідкісні побічні реакції на ібандронову кислоту. Було проведено кілька доклінічних випробувань та досліджень, які не виявили підозр щодо антигенних властивостей ібандронової кислоти. Тести на сенсibiliзацію шкіри були негативними. Під час програми клінічної розробки не повідомлялося про випадки «анафілаксії», пов'язаної з застосуваннями ібандронової кислоти. Однак, власник реєстраційного посвідчення виявив, що в деяких спонтанних повідомленнях були присутні клінічні прояви анафілаксії (включаючи летальний наслідок), і що роль ібандронової кислоти не може бути повністю виключена. Жодних сигналів не було виявлено ні в базі даних безпеки Atrahs, ні в FDA AERS. У літературі не було знайдено жодних публікацій щодо онкологічних показань при застосуванні ібандронової кислоти (та інших бісфосфонатів) у зв'язку з анафілактичними реакціями та шокowymi станами.
Фактори ризику та групи ризику	Як фактори ризику анафілакських реакцій слід враховувати попередній анамнез з підтвердженим анамнезом астми, атопії та/або (лікарської) гіперчутливості/алергії.
Заходи з мінімізації ризиків	<b>Рутинні заходи інформування про ризики:</b> Відповідні попередження наведено в наступних розділах ІДМЗ: Особливості застосування, Побічні реакції.  <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Відсутні. Рецептурний статус: Лікарський засіб за рецептом.

<b>Важливий потенційний ризик: Миготлива аритмія</b>	
Докази, які пов'язують з ризиком застосування препарату	18 грудня 2007 року в рамках дослідження СНМР «Огляд класу бісфосфонатів та потенційний ризик миготливої аритмії» реєстратора препарату було запрошено надати результати огляду серцевих аритмій та цереброваскулярних розладів, що спостерігалися в клінічних дослідженнях ібандронової кислоти. <i>Black DM et al. 2007, Cummings SR et al. 2007</i> ЕМА від 20 червня 2008 року СНМР дійшла висновку, що ризик фібриляції передсердь у зв'язку з лікуванням бісфосфонатами залишається низьким і що наразі жодних специфічних процедур мінімізації ризику для ібандронової кислоти не має.
Фактори ризику та групи ризику	Миготлива аритмія є найпоширенішою серцевою аритмією, що спостерігається в клінічній практиці, з подвоєнням поширеності та захворюваності з кожним десятиліттям життя, незалежно від відомих факторів ризику виникнення <i>Lip GY et al. 1995.</i> Серед інших, гіпертензія та діабет повідомляються як значні незалежні серцево-судинні фактори ризику миготливої аритмії,

	<p>після віку та інших ризиків. Будучи високопоширеною та поширеною серед населення старшого віку, гіпертензія є причиною більшої кількості випадків миготливої аритмії, ніж будь-який інший фактор ризику. Серцеві захворювання, такі як ішемічна хвороба серця, клапанні вади серця, серцева недостатність, ехокардіографічні дослідження ,аномалії або гіпертрофія лівого шлуночка мають значну поширеність у літньому віці та створюють значний ризик розвитку фібриляції передсердь до 6-кратного збільшення <i>Lip GY et al. 1995</i>. Інші встановлені фактори ризику, що відповідають за розвиток фібриляції передсердь, пов'язані з фізіологічними стресами або метаболічними порушеннями, такими як хірургічне втручання, діабет, тиреотоксикоз, інсулінорезистентність або метаболічний синдром. Це поширені стани у людей похилого віку та в популяції пацієнтів, які беруть участь у дослідженнях. Наявність фібриляції передсердь (ФП) в анамнезі на початку дослідження є важливим фактором ризику розвитку чергового епізоду цього стану найближчим часом.</p> <p>Критерії виключення для цих досліджень не включали жодного конкретного стану чи розладу, що стосується факторів ризику, перелічених вище, за винятком медично значущих станів, що перешкоджають участі в дослідженні.</p> <p>Загальна частота ФП у дослідженнях ібандронові кислоти була низькою.</p> <p>Важливо, що ібандроніва кислота, що вводиться перорально щомісяця або внутрішньовенно кожні 3 місяці, не пов'язана з підвищеним ризиком ФП. Загалом, кількість пацієнтів, які повідомляли про ФП як побічну дію, була низькою, і не вдалося визначити жодного конкретного фактора схильності, який би спеціально піддавав пацієнтів підвищеному ризику ФП (окрім відомих факторів ризику ФП) у зв'язку з лікуванням ібандронові кислотою.</p> <p>Ішемічна хвороба серця/інфаркт міокарда <i>Bourke T ma in. 2009, Novo G ma in. 2008, Lip GY ma in. 2008</i></p> <p>Цукровий діабет <i>Lip GY ma in. 2008, Iguchi Y ma in. 2008, Schoonderwoerd BA ma in. 2008</i></p> <p>Гіпертензія <i>Novo G ma in. 2008, Schoonderwoerd BA ma in. 2008</i></p> <p>Куріння/зловживання наркотиками або алкоголем <i>Lip GY ma in. 2008, Heeringa J ma in. 2008</i></p> <p>Ожиріння <i>Schoonderwoerd BA ma in. 2008</i></p> <p>Сімейний анамнез серцевих захворювань/вроджених вад серця <i>Bedi M ma in. 2006, Kato K ma in. 2007, Juang JM ma in. 2007</i></p> <p>Вік <i>Lip GY ma in. 2008, Iguchi Y ma in. 2008, Medi C ma in. 2007</i></p> <p>Стать <i>Lip GY ma in. 2008, Iguchi Y ma in. 2008.</i></p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи інформування про ризики:</b> Відповідні попередження наведено в наступних розділах ІДМЗ: Не застосовано.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Відсутні. Рецептурний статус: Лікарський засіб за рецептом.</p>

<b>Важливий потенційний ризик: Порушення функції нирок</b>	
Докази, які пов'язують з ризиком застосування препарату	Найдавніше клінічне застосування бісфосфонатів було для лікування хвороби Педжета і датується 1971 роком. Згодом, при використанні внутрішньовенних бісфосфонатів (етидронату, клодронату) для лікування злоякісної гіперкальціємії, спричиненої остеолітичною пухлиною, було зареєстровано кілька випадків ниркової недостатності <i>Boinpaneaux HM et al. 1983.</i>
Фактори ризику та групи ризику	Ниркова недостатність, зневоднення, нефросклероз та гіперурикемія в анамнезі. Нещасні випадки, травми, ускладнення після хірургічного втручання, внаслідок яких нирки позбавляються нормального кровотоку протягом тривалого періоду (наприклад, шунтування серця) <i>Kes P et al. 2008, Smith R et al. 2007, Nowicki M et al. 2005.</i> Передозування ліками – випадкове або внаслідок хімічного перевантаження антибіотиками чи хіміотерапією <i>Miller A et al. 2009, Xu B et al. 2008.</i> Цукровий діабет <i>Grinstead P. 2005.</i> Гіпертонія <i>Abdelwhab S et al. 2008, Havlucu Y et al. 2007.</i> Генетичні захворювання <i>Choukroun G et al. 1995.</i> Ожиріння <i>Ejerblad E et al. 2006.</i> Сімейний анамнез <i>McClellan WM et al. 2009, Joensuu TK. 2008.</i> Надмірне вживання поширених ліків (аспірин, ібупрофен, кокаїн, ацетамінофен) <i>Perneger TV et al. 1994, Evans M et al. 2009, Ford CM et al. 2001 рік.</i>
Заходи з мінімізації ризиків	<b><i>Рутинні заходи інформування про ризики:</i></b> Відповідні попередження наведено в наступних розділах ІДМЗ: Особливості застосування, Спосіб застосування та дози. Побічні реакції. <u><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</i></u> Відсутні. Рецептурний статус: Лікарський засіб за рецептом.

**П.С План запланованого післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Післяреєстраційні дослідження не плануються. Немає необхідності проводити дослідження які є умовами для отримання реєстраційного посвідчення.

**П.С.1 Дослідження, які є умовами для отримання реєстраційного посвідчення**  
Не застосовується.**П.С.2 Інші дослідження в плані запланованого післяреєстраційного розвитку**  
Не застосовується.