

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 05 сентября 2017 г.
№ N010214

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Бонвива

Торговое название

Бонвива

Международное непатентованное название

Ибандроновая кислота

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 150 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - натрия ибандроната моногидрата 168.75 мг (эквивалентно 150.00 мг кислоты ибандроновой),

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К 25, кросповидон, кислота стеариновая, кремния диоксид коллоидный безводный,

состав оболочки: смесь для пленочного покрытия (гипромеллоза, титана диоксид (E171), тальк), макрогол 6000.

Описание

Таблетки продолговатой формы, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета с маркировкой «BNVA» на одной стороне и «150» - на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты.

Ибандроновая кислота

Код АТХ M05BA06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Не выявлено прямой зависимости эффективности ибандроновой кислоты от

концентрации вещества в плазме крови.

После перорального приема ибандроновая кислота быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Концентрация в плазме крови линейно повышается при увеличении дозы до 50 мг и значительно больше - при дальнейшем повышении дозы. Максимальная концентрация достигается через 0,5–2 ч (медиана – 1 ч) после приема натошак, абсолютная биодоступность составляет 0,6 %.

Абсорбция ибандроновой кислоты нарушается при одновременном приеме пищи или напитков (кроме воды). Биодоступность ибандроновой кислоты у пациентов, принимавших стандартный завтрак, была снижена на 90 % по сравнению с таковой у пациентов, принимавших препарат натошак. При приеме ибандроновой кислоты за 60 мин до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается. Прием пищи или жидкости менее чем через 60 мин после приема ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность и вызываемое увеличение минеральной плотности кости (МПК).

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. Примерно 40–50 % количества препарата, циркулирующего в крови, хорошо проникает в костную ткань и накапливается в ней. Кажущийся конечный объем распределения 90 л. Связь с белками плазмы крови при терапевтических концентрациях *in vitro* составляет приблизительно 85 % - 87 %, таким образом, вероятность межлекарственного взаимодействия, вследствие вытеснения из связи с белками плазмы, небольшая.

Данные о метаболизме ибандроновой кислоты отсутствуют.

Около 40 - 50 % циркулирующей в крови ибандроновой кислоты выводится посредством костной абсорбции, а остальная часть выводится в неизменном виде почками. Часть препарата, не попавшая в кровь, выводится в неизменном виде с калом.

Терминальный период полувыведения варьирует от 10 до 72 ч. Концентрация препарата в крови снижается быстро и составляет 10 % от максимальной через 8 ч после перорального приема.

Общий клиренс ибандроновой кислоты составляет 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.

Клинически значимых межрасовых различий распределения ибандроновой кислоты у лиц южно-европейской и азиатской расы не выявлено. Относительно африканской 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 \geq 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением

функции почек (КК < 30 мл/мин), получавших препарат в дозе 10 мг перорально в течение 21 дня, концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови в 2 – 3 раза выше, чем у людей с нормальной функцией почек (общий клиренс 129 мл/мин). При тяжелом нарушении функции почек общий клиренс ибандроновой кислоты снижается до 44 мл/мин. Однако увеличение системной концентрации не ухудшает 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 через почки и путем захвата в костной ткани. Поэтому для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Так как в терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови (85 %), вероятно, что гипопротеинемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации свободного вещества в крови.

Пожилой возраст. Изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста. Следует учесть возможное снижение функции почек у пожилых пациентов (см. выше раздел «Пациенты с нарушением функций почек»).

Дети. Данные о применении препарата Бонвива у лиц моложе 18 лет отсутствуют.

Фармакодинамика

Бонвива – высокоактивный азот-содержащий бисфосфонат, специфически ингибирует активность остеокластов, не влияя на их количество.

Специфическое действие ибандроната на костную ткань основано на его сродстве к гидроксиапатиту, который составляет минеральную основу костной матрицы. Ибандроновая кислота снижает резорбцию костной ткани, но не оказывает прямого влияния на формирование кости. У женщин в постменопаузе она снижает скорость деструкции костной ткани до уровня репродуктивного возраста, что приводит к прогрессирующему увеличению массы костной ткани. Это подтверждается снижением уровня биохимических маркеров костной резорбции как в плазме крови, так и в моче (деоксипиридинолина и перекрестно сшитых С- и N-телопептидов коллагена I типа), повышением минеральной плотности ткани (МПК) и снижением частоты переломов.

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

Минеральная плотность кости (МПК)

Прием препарата Бонвива 150 мг 1 раз в месяц в течение года увеличивает среднюю МПК поясничных позвонков, бедра, шейки бедра и вертела на 4,9 %, 3,1 %, 2,2 % и 4,6 %, соответственно. Независимо от продолжительности менопаузы и от степени исходной потери массы костей, применение препарата Бонвива приводит к достоверно более выраженному изменению МПК, чем плацебо. В течение года увеличение МПК поясничных позвонков и бедренной кости наблюдается у 83,9 % пациентов.

Биохимические маркеры костной резорбции

Клинически значимое снижение сывороточной концентрации С-концевого

пептида получено через 3, 6 и 12 месяцев терапии. Через год терапии препаратом Бонвива 150 мг снижение составляет 76 %. Снижение более 50 % по сравнению с исходным значением отмечено у 83,5 % пациенток, получавших препарат Бонвива в дозе 150 мг 1 раз в 28 дней.

Показания к применению

– лечение постменопаузального остеопороза с целью предупреждения переломов

Способ применения и дозы

Внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца), за 60 мин до первого в данный день приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема препарата. Таблетки нельзя жевать или рассасывать из-за возможного изъязвления верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Нельзя использовать минеральные воды, которые содержат много кальция.

В случае пропуска планового приема следует принять одну таблетку препарата Бонвива 150 мг, если до запланированного приема больше 7 дней, и далее принимать препарат Бонвива 1 раз в месяц в соответствии с установленным графиком. Если до следующего запланированного приема менее 7 дней, необходимо ждать до следующего по плану приема, и далее продолжить прием в соответствии с установленным графиком. Нельзя принимать больше 1 таблетки препарата Бонвива в неделю.

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

При слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. При клиренсе креатинина < 30 мл/мин решение о применении препарата должно основываться на индивидуальной оценке соотношения риск-польза для конкретного пациента.

Пожилый возраст

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.

Нарушение функции печени.

При нарушении функции печени коррекция дозы не требуется.

Побочные действия

Наиболее серьезными нежелательными реакциями являются анафилактические реакции/шок, атипичные переломы бедренной кости, некроз челюсти, желудочно-кишечные раздражения, воспаление органов зрения.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препарата являлись артралгия и гриппоподобный синдром, которые наблюдались обычно после

приема первой дозы препарата Бонвива, характеризовались слабой или умеренной степенью интенсивности, небольшой продолжительностью и разрешались без лечения.

В *Таблице 1* представлен обзор побочных реакций на препарат. Оценка безопасности применения ибандроновой кислоты (при приеме 2,5 мг ежедневно) проводилась в четырех плацебо-контролируемых клинических исследованиях (N=1251). Большинство пациентов, участвующих в этих исследованиях, ранее принимало участие в основном исследовании MF4411, длившемся 3 года.

В 2-х годичном исследовании VM16549 при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом, общий профиль безопасности применения препарата Бонвива в дозе 150 мг один раз в месяц был сходен с таковым при применении препарата Бонвива по 2,5 мг ежедневно. Общая доля пациентов, у которых были выявлены нежелательные реакции, составляла 22,7 % и 25,0 % после года и 2-х лет приема препарата Бонвива 150 мг один раз в месяц, соответственно. В большинстве случаев нежелательные реакции не приводили к отмене препарата. Побочные реакции перечислены в соответствии с классами системы органов и категориями частотности по Медицинскому словарю нормативно-правовой деятельности (MedDRA).

Категории частотности определены с использованием следующей классификации: очень часто ($> 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть рассчитано на основе имеющихся данных). В пределах каждой группы частотности, побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести.

Таблица 1: Нежелательные реакции, выявленные у женщин в постменопаузе при применении препарата Бонвива в дозе 150 мг один раз в месяц или приеме ибандроновой кислоты по 2,5 мг ежедневно в клинических исследованиях VM16549 и MF 4411 III фазы и в постмаркетинговом периоде

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы		Рецидив астмы	Реакция гиперчувствительности	Анафилактическая реакция/шок*†
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение		
Нарушения со стороны органов зрения			Воспалительные заболевания глаз *†	

Нарушения желудочно-кишечного тракта*	Эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота	Эзофагит, включая изъязвления или сужение канала пищевода и дисфагию, рвота, метеоризм	Дуоденит	
Реакции со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Сыпь		Ангионевротический отек, отек лица, крапивница	Синдром Стивенса-Джонсона †, полиморфная эритема †, буллезный дерматит †
Реакции со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Артралгия, миалгия, костно-мышечные боли, мышечные спазмы, скелетно-мышечная скованность	Боли в спине	Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости †	Остеонекроз челюсти*†, остеонекроз наружного слухового прохода (побочная реакция, характерная для класса бисфосфонатов) †
Реакции со стороны организма в целом и в месте введения	Гриппоподобный синдром*	Слабость		

* подробную информацию см. ниже

† выявлено в ходе постмаркетингового наблюдения

Описание отдельных побочных реакций

Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Пациенты с заболеваниями ЖКТ в анамнезе, в том числе пациенты с язвенной болезнью без недавнего кровотечения или госпитализации, а также пациенты с диспепсией или рефлюксом, принимающие лекарственные препараты по поводу своего заболевания, были включены в исследование эффективности с режимом дозирования 1 таблетка в месяц. У данных пациентов не было отмечено никакой разницы в показателях частоты случаев осложнений в верхних отделах ЖКТ при дозировании 150 мг один раз в месяц в сравнении с показателями частоты при ежедневном приеме дозы 2,5 мг.

Гриппоподобный синдром

Гриппоподобный синдром может включать острофазовые реакции или симптомы, такие как миалгия, артралгия, лихорадка, озноб, утомляемость, тошнота, потеря аппетита или боли в костях.

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях развития остеонекроза челюсти, в основном у онкологических пациентов, получавших терапию препаратами, ингибирующими

костную резорбцию (например, бисфосфонатами). В постмаркетинговый период сообщалось о случаях развития остеонекроза челюсти при применении ибандроновой кислоты.

Воспалительные заболевания глаз

В ходе терапии ибандроновой кислотой сообщалось о воспалительных заболеваниях глаз, таких как эписклерит, склерит и увеит. В некоторых случаях выздоровление наступало только после отмены ибандроновой кислоты.

Анафилактические реакции/шок

При лечении ибандроновой кислотой для внутривенного введения были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата гипокальциемия
- заболевания пищевода, при которых нарушается пассаж пищи (стриктуры пищевода, ахалазия кардии)
- беременность и период лактации
- невозможность пациента находится в вертикальном положении стоя или сидя в течение 60 мин после приема таблетки

С осторожностью

- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Лекарственные взаимодействия

В присутствии пищи биодоступность ибандроновой кислоты снижается. Продукты, содержащие кальций, в т. ч. молоко, и другие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), могут нарушать всасывание препарата. Поэтому принимать препарат рекомендуется натощак (после как минимум 6-часового ночного голодания) и воздерживаться от приема пищи в течение 1 часа после перорального приема препарата Бонвива.

Метаболическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами маловероятно, т. к. ибандроновая кислота не является ингибитором основных изоферментов системы цитохрома P450. Ибандроновая кислота выводится только через почки и не подвергается какой-либо биотрансформации.

Пищевые добавки, содержащие кальций, антациды и лекарственные средства, содержащие поливалентные катионы

Пищевые добавки, содержащие кальций, антациды и некоторые лекарственные средства, содержащие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), могут нарушать всасывание препарата. Поэтому прием других лекарственных препаратов не рекомендуется за как минимум 6 часов до и 1 час после приема препарата Бонвива.

Ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП могут вызывать раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта.

Следует проявлять особую осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива.

H₂-блокаторы или ингибиторы протонной помпы

В исследовании ВМ 16549 при участии 1500 пациентов проводилось сравнение режимов дозирования ибандроновой кислоты (ежедневно и один раз в месяц); из них 14 % испытуемых также принимали блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонного насоса. Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ при разных режимах дозирования (Бонвива 150 мг 1 раз в месяц и 2.5 мг ежедневно) была одинаковой.

У здоровых мужчин-добровольцев и пациенток в постменопаузе внутривенное введение ранитидина увеличивало биодоступность ибандроновой кислоты на 20 %. Несмотря на это, коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, повышающими рН в желудке, не требуется.

Особые указания

До начала применения препарата Бонвива следует скорректировать гипокальциемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д.

Применение пероральных бисфосфонатов часто сопровождается нарушением глотания, эзофагитом и образованием язв пищевода и желудка, поэтому необходимо уделять особое внимание выполнению рекомендаций по приему препарата (положение сидя или стоя в течение 60 минут после приема).

Лечащий врач должен обследовать пациентку на предмет выявления симптомов поражения пищевода. В свою очередь пациенты при появлении или усилении нарушения глотания, боли при глотании, боли за грудиной, изжоге должны прекратить прием препарата Бонвива и обратиться к врачу.

Преходящий гриппоподобный синдром, легкой или средней тяжести, развитие которого возможно при внутривенном введении первой дозы препарата Бонвива, обычно длится недолго и проходит во время лечения, не требуя медицинского вмешательства. Не отмечено повышения частоты нежелательных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ у пациентов с заболеваниями ЖКТ (включая пептическую язву без кровотечения и госпитализации, диспепсию или рефлюксную болезнь).

В постмаркетинговый период сообщалось об очень редких случаях развития остеонекроза челюсти у пациентов, получавших препарат Бонвива.

Следует отложить лечение или начало нового курса терапии при наличии у пациента незаживших открытых повреждений мягких тканей полости рта.

До начала терапии препаратом Бонвива рекомендуется провести осмотр полости рта и провести профилактические стоматологические мероприятия, решение в отношении терапии следует принимать индивидуально для каждого пациента с сопутствующими факторами риска после оценки соотношения риск/польза.

Факторы риска развития остеонекроза челюсти:

- возможность препарата ингибировать резорбцию кости (более высокий риск

при применении сильнодействующих препаратов), способ применения (более высокий риск при парентеральном применении) и кумулятивная доза препаратов, способствующих костной резорбции

- рак, сопутствующие состояния (анемия, коагулопатии, инфекции), курение
- сопутствующая терапия: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия в области головы и шеи
- плохая гигиена полости рта, заболевания периодонта, плохо подогнанные протезы, заболевания зубов в анамнезе, инвазивные процедуры в полости рта (удаление зуба).

Во время лечения пациентам следует рекомендовать придерживаться надлежащей гигиены полости рта, прохождение регулярного осмотра у стоматолога и необходимости немедленно сообщать о таких симптомах как подвижность зубов, боль или отек или незаживающие ранки или выделения. Следует избегать инвазивных стоматологических процедур во время лечения, а также незадолго до/после терапии и проводить подобные процедуры только после тщательной оценки.

Для пациентов с риском развития остеонекроза челюсти следует разработать план управления рисками при тесном взаимодействии лечащего врача со стоматологом или челюстным хирургом с опытом ведения таких пациентов. Следует рассмотреть необходимость временного прерывания терапии препаратом Бонвива до разрешения симптомов и устранения факторов риска.

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение в связи с остеопорозом. Поперечные и короткие косые переломы могут возникнуть 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 перелома бедра некоторые 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.

Почечная недостаточность

Ввиду недостаточных данных клинического применения, прием препарата не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин.

Непереносимость галактозы

Данное лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редкими

наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактозной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы принимать препарат не следует.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Данных о влиянии препарата Бонвива на способность управлять автомобилем или на работу с потенциально опасными механизмами нет.

Передозировка

Возможные симптомы: диспепсия, изжога, эзофагит, гастрит, язва, гипокальциемия.

Лечение: специальная информация отсутствует. Для связывания препарата Бонвива применяют молоко или антациды. Из-за риска раздражения пищевода не следует вызывать рвоту, необходимо оставаться в выпрямленном положении стоя.

Форма выпуска и упаковка

По 1 таблетке помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и поливинилиденхлоридной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, Basel 4070 Switzerland

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, г. Алматы, Медеуский район,
улица Луганского, дом 137, БЦ «Керуен»

Тел: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com