

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2014 жылғы 18 маусым  
№ 435 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік заттың медицинада  
қолданылуы жөніндегі нұсқаулық**

**Бонвива®**

**Саудалық атауы**

Бонвива®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Ибандрон қышқылы

**Дәрілік түрі**

Көктамыр ішіне инъекцияға арналған ерітінді 3 мг/3 мл еккіш-түбектерде,  
3 мл

**Құрамы**

1 еккіш-түбектің ішінде

*белсенді зат* – 3,0 мг ибандрон қышқылы (3,375 мг натрий ибандронаты  
моногидраты түрінде),

*қосымша заттар*: натрий хлориді, мұзды сірке қышқылы, натрий ацетат  
тригидраты, инъекцияға арналған су

**Сипаттамасы**

Мөлдір түссіз ерітінді

**Фармакотерапиялық тобы**

Сүйек құрылымы және минерализациясына әсер ететін препараттар.  
Бисфосфонаттар. Ибандрон қышқылы.

АТХ коды M05BA06

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

Ибандрон қышқылы тиімділігінің қан плазмасындағы заттардың  
концентрация деңгейлеріне тікелей тәуелділігі анықталған жоқ, өйткені

нысана-ағза сүйек тіні болып табылады. Күн сайынғы енгізу режимінде интермиттерлеушідегідей тиімділікке қол жетеді.

#### *Таралуы*

Жүйелік қан ағысына түскеннен кейін ибандрон қышқылы сүйек тінімен тез байланысады немесе несеппен бірге шығарылады. Қан айналымындағы препараттың шамамен 40-50%-ы сүйек тініне жақсы енеді және сол жерде жиналады. Таралудың болжамды ақырғы көлемі – 90 л. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы – 85%.

#### *Метаболизмі*

Ибандрон қышқылының метаболизмі жөнінде деректер жоқ.

#### *Шығарылуы*

Көктамыр ішіне енгізгеннен кейін ибандронаттың 40-50%-ға жуығы айналымнан сүйекке сіңуі арқылы шығарылады, ал қалған бөлігі өзгермеген күйінде бүйрек арқылы шығарылады.

Жартылай шығарылу кезеңі 10-нан 72 сағатқа дейін өзгеруі мүмкін. Бұл дозаға және жекелей сезімталдыққа байланысты. Препараттың қандағы концентрациясы тез төмендейді және көктамыр ішіне енгізгеннен кейін 3 сағаттан соң ең жоғарғы шаманың 10%-ын құрайды.

Ибандрон қышқылының жалпы клиренсі төмен, минутына 84-160 мл. Бүйрек клиренсі (дені сау әйелде менопауза кезінде минутына 60 мл) жалпы клиренстің 50-60%-ын құрайды және креатинин клиренсіне байланысты болады. Жалпы және бүйректік клиренс арасындағы айырмашылық сүйек тініндегі заттарды ұстап қалу дәрежесін көрсетеді.

#### *Емделушілердің айрықша тобындағы фармакокинетикасы*

Ибандрон қышқылының фармакокинетикасы жынысқа байланысты емес. Оңтүстік-еуропалық және азиат нәсілді кісілерде ибандрон қышқылының таралуында клиникалық тұрғыдан маңызды нәсіл аралық айырмашылықтар білінген жоқ. Африкалық текті емделушілерге қатысты деректер жеткіліксіз.

#### *Бүйрек функциясы бұзылған науқастар*

Бүйрек функциясы бұзылған науқастарда ибандрон қышқылының бүйректік клиренсі креатинин клиренсіне (КК) желілік тұрғыдан тәуелді. Бүйрек функциясының бұзылу дәрежесі жеңіл немесе орташа ( $КК \geq 30$  мл/мин) болатын науқастар үшін дозаны түзетудің қажеті жоқ. Бүйрек функциясының бұзылу дәрежесі ауыр ( $КК < 30$  мл/мин), препаратты 0,5 мг дозада көктамыр ішіне қабылдаған науқастарда жалпы, бүйректік және бүйректен тыс клиренсінің көрсеткіштері, тиісінше, 67%, 77% және 50%-ға дейін төмендеді. Алайда жүйелік концентрациясы препараттың жағымдылығын нашарлатпайды.

#### *Бауыр функциясы бұзылған науқастар*

Бауыр функциясы бұзылған науқастарда ибандрон қышқылының фармакокинетикасы жөнінде деректер жоқ. Бауыр ибандрон қышқылы клиренсінде елеулі рөл атқармайды, өйткені ол метаболизденбейді, ол бүйрек арқылы және сүйек тінінде ұсталу жолымен шығарылады. Сондықтан бауыр функциясы бұзылған науқастар үшін дозаны түзетудің қажеті жоқ. Емдік

концентрацияларында ибандрон қышқылы қан плазмасы ақуыздарымен әлсіз байланысатын болғандықтан (85%), онда гипопропротеинемия бауырдың ауыр ауруларында қанда бос заттардың концентрациясының клиникалық тұрғыдан елеулі түрде артуына әкеп соқтырмайды.

#### *Егде жастағылар*

Зерттелген фармакокинетикалық параметрлер жасқа байланысты емес. Егде жастағы емделушілерде бүйрек функциясының төмендеуі мүмкін екендігін ескерген жөн.

#### *Балалар*

Бонвиваны 18 жасқа толмаған адамдарға қолдану жөнінде деректер жоқ.

#### **Фармакодинамикасы**

Ибандрон қышқылы – құрамында азоты бар, белсенділігі жоғары бисфосфанат, остеокластардың белсенділігін, олардың санына ықпал етпей-ақ, спецификалық түрде тежейді. Ибандронаттың сүйек тіндеріне спецификалық әсері сүйек матрицасының минералды негізін құрайтын гидроксипатитке тектестігіне негізделген. Ибандрон қышқылы сүйек тінінің резорбциясын төмендетеді, бірақ сүйектің қалыптасуына тікелей әсер етпейді. Постменопаузадағы әйелдерде ибандрон қышқылы сүйек тінінің деструкциясының шапшаңдығын бала өрбіте алатын жастағы деңгейіне дейін төмендетеді, ол сүйек тіні салмағының үдемелі артуына әкеп соғады. Бұл сүйек резорбциясының биохимиялық маркерлерінің деңгейінің қан плазмасында да, сонымен қатар несепте де (деоксипиридинолиннің және І типті коллагеннің айқаспалы бекіген С- және N-телопептидтерінің) төмендеуімен сүйектің минералды тығыздығының (СМТ) жоғарылауымен және сыну жиілігінің төмендеуімен айғақталады.

Белсенділігінің жоғарылығы және емдік диапазоны дозалаудың ыңғайлы режиміне және препаратты салыстырмалы төмен дозада емсіз ұзақ уақыт интермиттирлейтін тағайындауға мүмкіндік береді.

#### **Қолданылуы**

- сынудың алдын алу үшін постменопаузальдық остеопорозда

#### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Көктамыр ішіне енгізуге арналған. Дәрілік затты көктамыр ішіне енгізу ережесін сақтау керек. Препаратты құрамында кальцийі бар ерітінділермен немесе көктамыр ішіне енгізілетін басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

Ұсынылатын дозасы – көктамыр ішіне 3 айда 1 рет 3 мг құрайды. Дозаны көктамыр ішілік инъекция арқылы 15-30 секунд бойы енгізеді. Емделу кезінде емделуші құрамында кальций және D витамині бар тағамдық қоспаларды қабылдауға тиіс.

Егер доза уақытында енгізілмесе, инъекцияны кез келген қолайлы уақытта жасау қажет. Кейінгі инъекцияны соңғы инъекция жасалған күннен кейін 3 айдан соң жасайды.

Остеопорозды бисфосфонаттармен емдеудің оңтайлы ұзақтығы анықталмаған. Емді жалғастыру қажеттігі пайда/қауіпін мұқият бағалау негізінде, әсіресе препаратты 5 жыл және одан да көп уақыт бойы қолданудан кейін емделушінің жеке ерекшеліктерін ескере отырып, емдеуші дәрігермен жүйелі түрде қарастырылуы тиіс.

*Бүйрек функциясының бұзылуы бар емделушілер*

Сарысу креатинині 200 мкмоль/л (2,3 мг/дл) және одан төмен болғанда немесе КК минутына 30 мл және одан жоғары болғанда дозаны түзету талап етілмейді.

Көктамыр ішілік инъекцияларға арналған Бонвива препараты ерітінді түрінде сарысу креатинині 200 мкмоль/л-ден асатын (2,3 мг/дл) емделушілерге немесе КК минутына <30 мл болған кезде қолданбау керек, өйткені препаратты емделушілердің осы тобына қолдану тәжірибесі жөнінде клиникалық деректер жоқ.

*Бауыр функциясының бұзылуы бар емделушілер*

Бауыр функциясы бұзылған кезде дозаны түзету талап етілмейді.

*Егде жастағы емделушілер (65 жастан асқан)*

Дозаны түзету қажет емес.

*18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдер*

Препаратты емделушілердің осы категориясында зерттеу жүргізілмегендігіне байланысты Бонвиваны балаларда және 18 жасқа толмаған жасөспірімдерде қолдануға болмайды.

## **Жағымсыз әсерлері**

Көктамыр ішілік инъекцияларға арналған Бонвива препараты ерітіндісінің қауіпсіздігінің профилі жөнінде деректер клиникалық зерттеулерден және қолданудың постмаркетингтік тәжірибесінен алынған.

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ )*

- бас ауыруы
- гастрит, диспепсия, диарея, іштің ауыруы, жүрек айнуы, іш қатуы
- тері бөртпесі
- артралгия, миалгия, сүйек-бұлшықет ауырулары, арқа ауыруы
- тұмауға ұқсас синдром, қажығыштық

*Жиі ( $\geq 1/100$  ден  $< 1/10$  дейін)*

- флебиттер/тромбофлебиттер
- сүйек ауыруы
- инъекция жасалған жердегі реакциялар, әлсіздік

*Сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$  дейін)*

- аса жоғары сезімталдық реакциялары, ангионевротикалық ісіну, бет ісінуі, есекжем
- көздің қабыну аурулары
- ортан жілік сүйегінің ұршық асты және диафизарлық атипиялық сынуы

*Өте сирек ( $< 1/10000$ )*

- анафилактикалық шок
- жақ сүйек остеонекрозы

## **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- ибандрон қышқылына немесе препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық
- гипокальциемия

## **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Препарат құрамында кальций ерітінділермен және көктамыр ішіне енгізуге арналған басқа да ерітінділермен үйлесімсіз.

Клиникалық тұрғыдан айтарлықтай дәрілік өзара әрекеттесуі екіталай, өйткені ибандронат Р450 бауыр изоэнзимдерін бәсеңдетпейді және индукцияламайды. Бәрінен бұрын емдік дозаны енгізген кезде плазма ақуыздарымен байланысуы өте төмен, сондықтан ибандронат басқа заттарды ығыстырып шығармайды. Ибандронат бүйрек экскрециясы арқылы бөлініп шығады және биотрансформацияға ұшырамайды. Шығарылған кезде басқа дәрілердің шығарылуына әсер ететін тасымал жүйесін қозғамайды.

Әйелдерде постменопаузальдық кезеңдегі фармакокинетикалық өзара әрекеттесуін зерттеген кезде тамоксифенмен немесе гормонның орнын басатын препараттармен (эстрогендермен) қандай да бір өзара әрекеттесу білінген жоқ. Бонвиваны көптеген миеломаға байланысты ем қабылдаған емделушілердің көктамырына енгізген кезде мелфаланмен және преднизолонмен өзара әрекеттесу байқалған жоқ.

## **Айрықша нұсқаулар**

Бонвиваны көктамыр ішіне енгізуді, оның артериялық арнаға немесе қан тамыр маңындағы кеңістіктерге еніп кетпеуі үшін, аса сақтықпен жүзеге асыру керек, өйткені бұл тіндер зақымдалуына алып келуі мүмкін.

Егер Бонвива бұрыннан бар катетерге, «көбелекке» немесе көктамыр ішіне құюға арналған басқа да жабдықтарға енгізілсе, шаюға арналған инфузат ретінде натрий хлоридінің изотониялық ерітіндісін немесе 5% глюкоза ерітіндісін пайдалану керек.

Бонвиваны көктамыр ішіне енгізген кезде қанда кальций деңгейінің транзиторлы түрде төмендегені байқалуы мүмкін.

Бонвива препаратын қолдануды бастағанға дейін гипокальциемияны және сүйек тіні метаболизмінің және минерал алмасудың басқа бұзылуларын түзеткен жөн. Емделушілер кальций мен Д витаминін жеткілікті мөлшерде қолданғаны жөн.

Бонвиваның инъекциялық түрін қабылдаған емделушілерде анафилактикалық реакциялардың/шоктың жекелеген жағдайлары тіркелген, оның ішінде өліммен аяқталғандары да бар. Анафилактикалық шок немесе жоғары сезімталдықтың басқа да реакциялары/аллергиялық реакциялар дамыған жағдайда инъекцияны дереу тоқтату және тиісті шаралар қолдану керек.

Бүйрек функциясын бұзуы мүмкін препараттарды қоса қабаттасқан ауруларға байланысты қабылдап жүрген емделушілер емделу кезінде өте мұқият бақылауға алынуы тиіс.

Клиникалық тәжірибесі шектеулі болуына байланысты Бонвиваның инъекциялық түрін қан сарысуындағы креатинин деңгейі  $>200$  мкмоль/л немесе креатинин клиренсі көрсеткіші  $<30$  мл/мин емделушілерге тағайындауға болмайды.

Жүрек жеткіліксіздігі бар емделушілерде гипергидратацияны болдырмайтын алдын алу шараларын жүргізу керек.

Бонвиваның алғашқы дозасын көктамыр ішіне енгізген кезде дамуы мүмкін миалгия, артралгия, қызба, қалтырау, қажығыштық, жүрек айнуы, тәбет жойылуы немесе сүйектер ауыруы бар, жеңіл немесе орташа дәрежелі, тұмауға ұқсас өткінші синдром әдетте ұзаққа созылмайды және емделу кезінде, медициналық араласымды қажет етпей-ақ, жоғалады.

Жақ сүйек остеонекрозы (ЖОН) көп жағдайларда стоматологиялық емшаралардан кейін онкологиялық аурулары бар емделушілерде дамиды, бірақ кейде постменопаузальдық остеопороз немесе басқа аурулар себебіне байланысты ем қабылдаған емделушілерде кездесті. Қатерлі жаңа түзілімдер, оларға сәйкес келетін ем түрлері (сәулемен емдеу, цитостатиктер, кортикостероидтар), қабаттасатын аурулар (анемия, коагулопатия, жұқпалар, бұрыннан бар стоматологиялық аурулар, ауыз қуысы тазалығының жеткіліксіздігі) ЖОН қауіпті факторлары болып есептеледі. Қауіп факторы бар емделушілер стоматологқа қаралғаны және бисфосфонаттармен емделуді бастағанға дейін қажетті емшараларды жүргізгені жөн. Бисфосфонаттармен емделу барысында мұндай емделушілер инвазиялық стоматологиялық емшараларды жасатпағаны жөн. Егер жақ остеонекрозы бисфосфонаттармен емделу аясында дамыған болса, хирургиялық стоматологиялық араласым жүргізу жағдайды асқындырып жіберуі мүмкін.

Стоматологиялық емшараларды керек ететін емделушілерде бисфосфонаттарды қабылдауды тоқтату ЖОН қауіпін төмендететіндігі жөнінде деректер жоқ. Өз кезегінде, стоматологиялық операция бисфосфонаттарды қабылдау аясында дамыған ЖОН ушықтыруы мүмкін. Сондықтан бисфосфонаттарды қабылдауды жалғастыру немесе тоқтату жөніндегі клиникалық шешім, оның қауіпіне және артықшылығына баға берілгеннен кейін, әр адамға жекелей қабылданады.

Ортан жіліктің атипиялық ұршық асты және диафизарлық сынуы бисфосфонаттар қабылдау аясында, бірінші кезекте остеопороз ауруы себепті ұзақ емдеу қабылдаған емделушілерде анықталған. Көлденең және қисық сынықтар кіші ұршықтан айдаршық асты томпаюына дейінгі ортан жілік сүйегінің ұзына бойына болуы мүмкін. Атипиялық сынулар туындауы күтпеген жерден немесе аздаған жарақат нәтижесінде болады. Ортан жілік сынғаннан бір апта немесе ай бұрын емделушілер санның немесе шап аумағының ауыруын сезеді, бұл көбіне стрестік сынудың рентгенологиялық белгілерімен қатарлас жүреді.

Атипиялық сынулар көбіне екі жақты болады, сондықтан ортан жілік сүйегінің диафизарлық сынуы бар емделушілерде екінші санның жай-күйін бақылау керек. Атипиялық сынулардың нашар бітетіні анықталған. Атипиялық сынулардың болуына күдік болғанда зерттеу нәтижелерін

алғанша, әрбір жеке жағдайда пайда/қауіпті бағалай отырып, бисфосфонаттармен емді тоқтату мәселесін қарастыру керек. Емделушілерге бисфосфонаттармен емдеу уақытында санның немесе шап аумағының кез келген ауырулары туындағанда хабарлауы керегін ескерту керек.

#### *Жүктілік және бала емізу*

Бонвива препаратын жүкті және бала емізетін әйелдерге тағайындауға болмайды.

#### *18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдерге*

Бонвива препаратын 18 жасқа дейінгі балаларға және одан кіші жасөспірімдерге тағайындауға болмайды, өйткені бұл препаратқа емделушілердің аталған категорияларында зерттеу жүргізілмеген.

#### *Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Бонвива препараты автомобильді басқару немесе потенциалды қауіпті механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне әсер етпейді немесе елеусіз әсер етеді.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* көктамыр ішіне енгізген кезде Бонвиваның артық дозалануының спецификалық симптомдары жоқ. Гипокальциемия, гипофосфатемия және гипомагниемия дамуы мүмкін.

*Емі:* кальций, фосфор және магний деңгейлерінің клиникалық тұрғыдан маңызды өзгерістерінің орнын, тиісінше, кальций глюконатын, калий немесе натрий фосфатын және магний сульфатын көктамыр ішіне енгізу арқылы толықтыру керек.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

3 мл препараттан көлемі 5 мл, корпусы шыныдан (ЕФ бойынша 1 гидролитикалық класс) дайындалған, поршені пластмассадан, фторполимермен ламинацияланған, бутилкаучуктан жасалған тығыны бар еккіш-түбекке құяды. Еккіш-түбек екінші жағынан фторполимермен ламинацияланған, бутилкаучуктан жасалған ұштықпен тығындалған.

Инъекцияға арналған 1 стерильді ине ашылуына бақылауы бар тұмшаланып тығындалған пластмасса контейнерге салынған.

1 еккіш-түбектен инъекцияға арналған инесі бар контейнер және қолданылуы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон пәшкеге салынған.

### **Сақтау шарттары**

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші**

Веттер Фармафертигунг ГмбХ и Ко. КГ, Германия

**Тіркеу куәлігінің иесі**

F.Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан тауар сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы:***

«Рош Қазақстан» ЖШС

050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77

«Park View Office Tower» Бизнес-орталығы, 15 қабат

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)