

03-06-09

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению препарата  
Бонвива® (Bonviva®)**

### **Регистрационный номер**

ЛСР-001108/08

### **Торговое название препарата**

Бонвива® (Bonviva®)

### **Международное непатентованное название**

Ибандроновая кислота (Ibandronic acid)

### **Лекарственная форма**

Раствор для внутривенного введения

### **Состав**

Один шприц-тюбик (3 мл) содержит:

активное вещество:

ибандроновая кислота 3 мг

(в виде натрия ибандроната моногидрата 3.375 мг)

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия ацетата тригидрат, кислота уксусная  
ледяная, вода для инъекций.

**Описание** Прозрачная бесцветная жидкость.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Код АТХ [M05BA06]

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

Ибандроновая кислота – высокоактивный азот-содержащий бисфосфонат, ингибитор костной резорбции и активности остеокластов. Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную блокадой функции половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей *in vivo*.

Ибандроновая кислота не нарушает минерализацию костной ткани при назначении в терапевтических дозах для лечения остеопороза и не влияет на процесс пополнения пула остеокластов. Селективное действие ибандроновой кислоты на костную ткань обусловлено ее высоким сродством к гидроксипатиту, составляющему минеральный матрикс кости.

Ибандроновая кислота дозозависимо тормозит костную резорбцию и не оказывает прямого влияния на формирование костной ткани. У женщин в менопаузе снижает увеличенную скорость обновления костной ткани до уровня репродуктивного возраста, что приводит к общему прогрессирующему увеличению костной массы, снижению показателей расщепления костного коллагена (концентрации деоксипиридинолина и перекрестно сшитых С- и N-телопептидов коллагена I типа) в моче и сыворотке крови, частоты переломов и увеличению минеральной плотности кости (МПК).

Высокая активность и широкий терапевтический диапазон предоставляют возможность

гибкого режима дозирования и интермиттирующего назначения препарата с длительным периодом без лечения в сравнительно низких дозах.

### Эффективность

#### *Минеральная плотность кости (МПК)*

Внутривенное введение препарата Бонвива 3 мг 1 раз в 3 месяца в течение года увеличивает среднюю МПК бедра, шейки бедра, вертела на 2.4%, 2.3%, 3.8%, соответственно. Независимо от продолжительности менопаузы и от исходной потери массы костей, применение препарата Бонвива приводит к достоверно более выраженному изменению МПК, чем плацебо. Эффект от лечения в течение года, определяемый как увеличение МПК, наблюдается у 92.1% пациентов.

#### *Биохимические маркеры костной резорбции*

Клинически значимое снижение сывороточного С-концевого пептида проколлагена I типа (СТХ) получено через 3, 6 и 12 месяцев терапии. Через год терапии препаратом Бонвива 3 мг внутривенно снижение СТХ составляет 58.6% по сравнению с исходным значением.

### **Фармакокинетика**

Не выявлено прямой зависимости эффективности ибандроновой кислоты от концентрации вещества в плазме крови. Концентрация в плазме крови дозозависимо увеличивается при увеличении дозы от 0.5 до 6 мг.

#### *Распределение*

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. 40-50% от 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 85-87%.

#### *Метаболизм*

Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется, нет. Ибандронат не ингибирует ферменты 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 системы цитохрома P450.

#### *Выведение*

После внутривенного введения 40-50% дозы связывается в костях, остальная часть выводится в неизменном виде почками.

Терминальный период полувыведения при в/в введении 10-72 часа. Концентрация препарата в крови снижается быстро и составляет 10% от максимальной через 3 часа после в/в введения.

Общий клиренс ибандроновой кислоты 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.

Не выявлено клинически значимых межрасовых различий распределения ибандроновой кислоты у лиц южно-европейской и азиатской расы. Относительно негроидной 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 >30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин), получавших препарат в дозе 0.5 мг в/в, общий, почечный и непочечный клиренсы ибандроновой кислоты снижались на 67%, 77% и 50%, соответственно. Однако увеличение системной концентрации не ухудшало 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 или путем захвата в костной ткани, поэтому для пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

#### *Пожилой возраст*

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

#### *Дети*

Данные о применении Бонвивы у лиц моложе 18 лет отсутствуют.

### **Показания**

Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.

Гипокальциемия. До начала применения Бонвивы, так же как при назначении всех бисфосфонатов, используемых для лечения остеопороза, следует устранить гипокальциемию.

Тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови  $>200$  мкмоль/л (2.3 мг/дл) или клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин).

Беременность и период кормления грудью.

### ***Беременность и период кормления грудью***

Категория С.

#### *Беременность*

Во время доклинических исследований не обнаружено признаков прямого эмбриотоксического или тератогенного действия. Неблагоприятные эффекты ибандроновой кислоты в исследованиях репродуктивной токсичности у животных были такими же, как у всех бисфосфонатов – уменьшение количества эмбрионов, нарушение процесса родов, увеличение частоты висцеральных аномалий (синдром сужения лоханочно-мочеточникового сегмента).

Опыта клинического применения препарата Бонвива у беременных женщин нет.

#### *Период кормления грудью*

Выводится с молоком у животных. Через 24 часа концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови и молоке одинакова и соответствует 5% от максимальной.

Неизвестно, выводится ли ибандроновая кислота с грудным молоком у женщин.

### **Способ применения и дозы**

Препарат только для внутривенного применения!

Вводится только специалистом. Следует избегать его внутриартериального введения или попадания в окружающие ткани.

Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

Следует использовать иглы в комплекте со шприц-тюбиками.

Шприц-тюбик предназначен только для однократного введения.

### **Стандартный режим дозирования**

3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.

Пациенту дополнительно следует принимать кальций и витамин Д.

В случае пропуска плановой инъекции, необходимо провести инъекцию сразу, как только появится возможность. Далее введение препарата продолжить через каждые 3 месяца после последнего введения.

Нельзя назначать препарат чаще 1 раза в 3 месяца.

Во время лечения следует контролировать функцию почек, содержание сывороточного кальция, фосфора и магния.

### **Дозирование у особых групп пациентов**

#### *Нарушение функции печени*

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика 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 Бонвивы должно основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза для конкретного пациента (см. раздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

#### *Пожилым возраст*

Коррекции дозы не требуется.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.

### **Побочное действие**

Бонвива, как и другие бисфосфонаты, при внутривенном введении может вызывать кратковременное понижение уровня кальция в сыворотке крови.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):* диспепсия (тошнота, боли в животе, метеоризм), диарея, запор, гастрит, гастроэнтерит.

*Со стороны костно-мышечной системы:* артралгия, миалгия, боли в конечностях и костях, остеоартрит.

*Со стороны нервной системы и психической сферы:* головная боль, головокружение, бессонница, депрессия.

*Со стороны кожи и ее придатков:* сыпь.

*Организм в целом:* гриппоподобный синдром, слабость, реакции в месте введения, флебит, тромбоз, тромбофлебит, назофарингит, цистит, инфекции мочевыводящего тракта, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, увеит, склерит.

*Реакции гиперчувствительности:* ангионевротический отек, крапивница.

Очень редко при назначении ибандроновой кислоты отмечался остеонекроз челюсти.

### **Передозировка**

*Возможные симптомы:* гипокальциемия, гипофосфатемия, гипомагниемия.

*Лечение:* специальная информация отсутствует. Клинически значимое снижение кальция, фосфатов и магния в сыворотке крови можно коррегировать в/в введением глюконата кальция, калия или натрия фосфата и сульфата магния, соответственно.

Диализ неэффективен, если назначается спустя 2 часа после введения препарата.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Бонвива несовместима с кальцийсодержащими растворами и другими растворами для в/в введения.

Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. В терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови, и поэтому, маловероятно, что она будет вытеснять из участков связывания с белками другие лекарственные средства. Ибандроновая кислота выводится только через почки и не подвергается какой-либо биотрансформации. По-видимому, путь выведения ибандроновой кислоты не включает какие-либо транспортные системы, участвующие в выведении других препаратов.

### **Особые указания**

Остеопороз может быть подтвержден при выявлении низкой МПК (Т индекс  $< -2$  SD [Standard deviation – стандартное отклонение]), перелома (в т.ч. в анамнезе) или низкой минеральной плотности костной ткани (Т индекс  $< -2.5$  SD) при отсутствии подтвержденного перелома.

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. Если пациент получает с пищей недостаточно кальция и витамина Д, то следует дополнительно принимать их в виде пищевых добавок.

Перед каждой инъекцией следует определять креатинин сыворотки крови.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями, получающие нефротоксичную терапию, у которых возможно ухудшение функции почек, должны тщательно наблюдаться.

При назначении бисфосфонатов отмечался остеонекроз челюсти. Большинство случаев зарегистрировано у онкологических пациентов во время стоматологических процедур, несколько случаев - у пациентов с постменопаузальным остеопорозом или другими заболеваниями. Факторы риска развития остеонекроза челюсти включают установленный диагноз рака, сопутствующую терапию (химиотерапия, лучевая терапия, глюкокортикостероиды) и другие нарушения (например, анемия, коагулопатия, инфекции, заболевания десен в анамнезе).

Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бисфосфонатами может усилить проявление остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли риск возникновения остеонекроза отмена бисфосфонатов. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.

При приеме бисфосфонатов, в том числе и Бонвивы, возможно возникновение тяжелого болевого синдрома: боли в суставах, костях и мышцах. Боли возникали как через сутки, так и спустя несколько месяцев от начала приема препарата, у большинства пациентов разрешались после прекращения терапии, у некоторых из них симптомы возобновлялись после повторного назначения того же или другого препарата.

### **Форма выпуска и упаковка**

#### Раствор для внутривенного введения 3 мг/3 мл

По 3 мг/3 мл препарата в шприц-тюбик, корпус которого изготовлен из стекла (гидролитический класс 1 по ЕФ), поршень - из пластмассы, с пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером. С другой стороны шприц-тюбик укупорен наконечником из бутилкаучука, ламинированного фторполимером.

1 стерильная игла для инъекций помещена в герметично укупоренный пластмассовый контейнер с контролем вскрытия.

1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, произведено Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко.КГ, Германия

*Юридический адрес производителя:*

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко.КГ, Шутзенштрассе 87 и 99-101 ДЕ-88212

Равенсбург, Германия

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG, Schutzenstrasse 87 und 99-101 DE-88212

Ravensburg, Germany

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:*

107031, Трубная площадь, д.2

тел. +7 (495) 229 29 99, факс: +7 (495) 229 79 99