

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

БОНВИВА® (BONVIVA®)

Регистрационный номер

ЛС-001348

Торговое наименование

Бонвива®

Международное непатентованное наименование

Ибандроновая кислота

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: ибандроновая кислота - 150 мг (в виде ибандроната натрия моногидрата - 168.75 мг);

вспомогательные вещества: повидон К25 - 22.5 мг, лактозы моногидрат - 162.75 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 60.0 мг, кросповидон - 22.5 мг, стеариновая кислота 95 - 9.0 мг, кремния диоксид коллоидный (безводный) - 4.5 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза 60.5%, титана диоксид (E171) 29%, тальк 10.5% - 12.75 мг, макрогол 6000 - 2.25 мг; гипромеллоза, титана диоксид и тальк могут использоваться в виде готовой смеси Опадрай (Opadry®) 00A28646.

Описание

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета; на одной стороне таблетки гравировка «BNVA», на другой – «150».

Длина 13.9-14.4 мм, ширина 6.9-7.4 мм, высота 4.8-5.8 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Код АТХ [M05BA06]

Фармакологическое действие

Ибандроновая кислота – высокоактивный азотсодержащий бисфосфонат, ингибитор костной резорбции и активности остеокластов. Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную прекращением функции половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей *in vivo*. В исследованиях на молодых (быстрорастущих) крысах ибандроновая кислота также ингибировала эндогенную костную резорбцию, что приводило к увеличению костной массы по сравнению с животными контрольной группы.

В экспериментальных моделях на животных было подтверждено, что ибандроновая кислота является мощным ингибитором активности остеокластов и не нарушает минерализацию костей даже при назначении в дозах, более чем в 5000 раз превышающих дозы для лечения остеопороза.

При длительном применении ибандроновой кислоты в двух различных режимах дозирования (ежедневный или интермиттирующий прием препарата с длительным периодом без лечения) в исследованиях у крыс, собак и обезьян наблюдалось образование новой нормальной костной ткани и/или увеличение механической прочности даже при применении доз, превышающих терапевтические, включая дозы токсического диапазона. Эффективность применения препарата Бонвива® в обоих режимах была подтверждена в клиническом исследовании MF4411 – ежедневный прием 2.5 мг или интермиттирующий прием 20 мг препарата с периодом 9-10 недель без лечения приводил к уменьшению частоты возникновения переломов.

У женщин в постменопаузе пероральный прием препарата Бонвива® (и ежедневный, и интермиттирующий прием препарата с периодом 9-10 недель без лечения) приводил к биохимическим изменениям, характерным для дозозависимого ингибирования костной резорбции, в том числе к снижению концентрации биохимических маркеров расщепления костного коллагена (деоксипиридинолина и перекрестно сшитых C- и N-телопептидов коллагена I типа) в моче.

После прекращения лечения происходит возвращение к прежнему, отмечавшемуся до лечения, повышенному уровню костной резорбции, характерному для постменопаузального остеопороза.

Гистологический анализ костных биоптатов, взятых у женщин в постменопаузе на втором и третьем году лечения, показал наличие нормальной костной ткани, а также отсутствие дефектов минерализации.

В исследовании биоэквивалентности 1-й фазы, проводимом при участии 72 женщин в постменопаузе, испытуемые получали перорально препарат Бонвива® 150 мг каждые 28 дней (всего 4 дозы). В этом исследовании было обнаружено, что уменьшение концентрации перекрестно сшитого C-телопептида коллагена I типа (СТХ) в сыворотке крови наблюдается уже в первые 24 часа после приема первой дозы (в среднем на 28%), а среднее максимальное снижение концентрации (на 69%) наблюдалось через 6 дней. После приема 3-й и 4-й доз среднее максимальное снижение концентрации через 6 дней после приема каждой дозы составляло 74%, а через 28 дней после приема 4-й дозы среднее снижение концентрации составляло 56%. При прекращении приема препарата после 4-й дозы концентрация биохимических маркеров показывала прекращение ингибирующего действия препарата в отношении костной резорбции.

Ибандроновая кислота не влияет на процесс пополнения пула остеокластов. Селективное действие ибандроновой кислоты на костную ткань обусловлено ее высоким сродством к гидроксиапатиту, составляющему минеральный матрикс кости.

Ибандроновая кислота тормозит костную резорбцию и не оказывает прямого влияния на формирование костной ткани. У женщин в постменопаузе снижает повышенную скорость обновления костной ткани до уровня репродуктивного возраста, что приводит к прогрессирующему увеличению костной массы. Ежедневный или интермиттирующий прием ибандроновой кислоты приводит к снижению костной резорбции, что демонстрируется снижением концентрации биохимических маркеров костного ремоделирования в моче и сыворотке крови, увеличением минеральной плотности кости (МПК) и снижением частоты переломов.

Высокая активность и широта терапевтического диапазона обеспечивают возможность гибкого режима дозирования в сравнительно низких дозах и интермиттирующего применения препарата с длительным периодом без лечения.

Эффективность

Минеральная плотность кости (МПК).

В 2-х летнем двойном слепом многоцентровом исследовании (BM16549) при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом (МПК поясничных позвонков: исходно T-критерий ниже -2.5 SD), на основании увеличения показателей МПК было показано, что назначение препарата Бонвива® в дозе 150 мг один раз в месяц характеризуется, по меньшей мере, такой же эффективностью, как и прием препарата в дозе 2.5 мг ежедневно. Данные, полученные при проведении первичного анализа после первого года исследования, были подтверждены при проведении последующего анализа после второго года исследования.

Таблица 1. Среднее увеличение МПК поясничных позвонков, бедра, шейки бедра и вертела по сравнению с исходными значениями, полученными после первого (первичный анализ) и второго года («per-protocol population») - лица, выполнившие условия протокола и завершившие исследование) исследования ВМ16549.

Среднее увеличение МПК по сравнению с исходными значениями % (доверительный интервал (ДИ) 95%)	Первый год исследования ВМ16549 Бонвива® 150 мг 1 раз в месяц (N=320)	Первый год исследования ВМ16549 Бонвива® 2.5 мг ежедневно (N=318)	Второй год исследования ВМ16549 Бонвива® 150 мг 1 раз в месяц (N=291)	Второй год исследования ВМ16549 Бонвива® 2.5 мг ежедневно (N=294)
МПК поясничных позвонков L ₂ -L ₄	на 4.9% (ДИ 4.4, 5.3)	на 3.9% (ДИ 3.4, 4.3)	на 6.6% (ДИ 6.0, 7.1)	на 5.0% (ДИ 4.4, 5.5)
МПК бедра	на 3.1% (ДИ 2.8, 3.4)	на 2.0% (ДИ 1.7, 2.3)	на 4.2% (ДИ 3.8, 4.5)	на 2.5% (ДИ 2.1, 2.9)
МПК шейки бедра	на 2.2% (ДИ 1.9, 2.6)	на 1.7% (ДИ 1.3, 2.1)	на 3.1% (ДИ 2.7, 3.6)	на 1.9% (ДИ 1.4, 2.4)
МПК вертела	на 4.6% (ДИ 4.2, 5.1)	на 3.2% (ДИ 2.8, 3.7)	на 6.2% (ДИ 5.7, 6.7)	на 4.0% (ДИ 3.5, 4.5)

Кроме того, при проведении проспективного анализа было доказано, что Бонвива® при режиме дозирования 150 мг один раз в месяц превосходит препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно по степени увеличения МПК поясничных позвонков (на первом году исследования $p=0.002$ и на втором году исследования p менее 0.001).

После первого года исследования (первичный анализ) у 91.3% ($p=0.005$) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, по сравнению с 84.0% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, отмечалось увеличение МПК поясничных позвонков или сохранение ее исходного уровня. К концу второго года у 93.5% ($p=0.004$) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 86.4% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, наблюдался положительный ответ на терапию.

Относительно значений МПК бедра после первого года исследования у 90.0% (p менее 0.001) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 76.7% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, наблюдалось увеличение МПК или сохранение ее исходного уровня. К концу второго года у 93.4% (p менее 0.001) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 78.4% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, отмечалось увеличение МПК бедра или сохранение ее исходного уровня.

При использовании более строгого критерия, который включает в себя общую оценку

МПК поясничных позвонков и бедра, к концу первого года исследования положительный ответ наблюдался у 83.9% (p менее 0.001) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 65.7% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно. К концу второго года - у 87.1% (p менее 0.001) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 70.5% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно.

Биохимические маркеры костной резорбции

Клинически значимое снижение концентрации сывороточного СТХ получено через 3, 6, 12 и 24 месяца терапии. Через год терапии препаратом Бонвива® 150 мг один раз в месяц (первичный анализ) среднее снижение составляло 76%, а при приеме препарата в дозе 2.5 мг ежедневно – 67%. К концу второго года исследования при приеме препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц среднее снижение составляло 68%, а при приеме в дозе 2.5 мг ежедневно – 62%.

Снижение концентрации СТХ более 50% по сравнению с исходным значением отмечено у 83.5% (p=0.006) пациенток, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 73.9% пациенток, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, в течение первого года исследования. К концу второго года положительный ответ на терапию наблюдался у 78.7% (p=0.002) пациенток, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 65.6% пациенток, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно.

В исследовании VM16549 было показано, что назначения препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц и 2.5 мг ежедневно относительно уменьшения риска переломов характеризуются, по меньшей мере, сходной эффективностью.

Доклинические данные по безопасности

В исследованиях на животных токсический эффект наблюдался только при экспозиции препарата, существенно превышающей максимальную экспозицию препарата у человека, и поэтому представляется мало значимым для клинического использования препарата. Данных, указывающих на возможную канцерогенную и генотоксичную активность, не выявлено.

Фармакокинетика

Не выявлено прямой зависимости эффективности ибандроновой кислоты от концентрации вещества в плазме крови. Сходная эффективность ибандроновой кислоты при приеме в разных режимах дозирования (ежедневно или с перерывами, составляющими несколько недель) была показана в различных исследованиях, проводимых как при участии добровольцев, так и в исследованиях на животных. Общая доза, получаемая на

протяжении всего периода исследования, была идентичной. У крыс перерыв между приемами препарата при интермиттирующем режиме дозирования составлял самое меньшее 6 недель, у собак – 11 недель, у обезьян – 30 дней и у людей – 9.5 недель.

Всасывание

После перорального приема ибандроновая кислота быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Концентрация в плазме крови дозозависимо увеличивается при увеличении дозы до 50 мг и значительно больше - при дальнейшем повышении дозы. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) 0.5-2 ч (медиана - 1 ч) после приема натощак, абсолютная биодоступность 0.6%. Одновременный прием пищи или напитков (кроме чистой воды) снижает биодоступность ибандроновой кислоты на 90%. При приеме ибандроновой кислоты за 60 мин до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается. Прием пищи или жидкости менее чем через 60 мин после ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность и вызываемое увеличение МПК.

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, проникает в костную ткань и накапливается в ней. Кажущийся конечный объем распределения 90 л. Связь с белками плазмы крови при терапевтических концентрациях достаточно низкая (около 85%), таким образом, вероятность межлекарственного взаимодействия, вследствие вытеснения из связи с белками плазмы, небольшая.

Метаболизм

Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется у животных или у людей, нет.

Выведение

40-50% всосавшейся в кровоток перорально принятой дозы связывается в костях, а остальная часть выводится в неизменном виде почками. Невсосавшийся препарат выводится в неизменном виде с калом.

Величина наблюдаемого кажущегося конечного периода полувыведения варьируется в широких пределах (10-72 ч) и зависит от дозы препарата и чувствительности анализа. Концентрация препарата в плазме крови снижается быстро и составляет 10% от максимальной через 3 и 8 ч после внутривенного введения и перорального приема, соответственно.

Общий клиренс ибандроновой кислоты низкий, его средние значения находятся в пределах 84-160 мл/мин. Почечный клиренс (60 мл/мин у здоровых женщин в постменопаузе) 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 европеоидной и монголоидной рас. Относительно негроидной расы данных недостаточно.

Больные с нарушением функции почек

У больных с нарушением функции почек почечный клиренс ибандроновой кислоты линейно зависит от клиренса креатинина (КК). Для больных с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести ($КК \geq 30$ мл/мин) коррекции дозы не требуется, по результатам исследования VM16549, где у большинства пациентов имелись нарушения функции почек. У больных 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 была 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.

Больные с нарушением функции печени

Данные о фармакокинетике ибандроновой кислоты у больных с нарушением функции печени отсутствуют. Печень не играет существенной роли в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, а выводится через почки и путем связывания с костной тканью. Поэтому для больных с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Так как в терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови (85%), вероятно, что гипопроотеинемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации свободного вещества в крови.

Пожилой возраст

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

Дети

Данные о применении препарата Бонвива® 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 препарата Бонвива® так же, как при назначении всех бисфосфонатов, используемых для лечения остеопороза, следует устранить гипокальциемию.

Как и для других бисфосфонатов, противопоказанием являются поражения пищевода, приводящие к задержке его опорожнения, такие как стриктура или ахалазия (см. раздел «Особые указания»).

Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена).

С осторожностью

Активные патологические процессы, локализованные в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (например, установленный пищевод Баррета, дисфагия, другие заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язвы).

Беременность и период кормления грудью

Беременность

Не следует применять препарат Бонвива® во время беременности.

У крыс и кроликов, получавших ибандроновую кислоту перорально, не обнаружено признаков прямого эмбриотоксического или тератогенного действия; не обнаружено неблагоприятного влияния на развитие потомства у крыс F1. Неблагоприятные эффекты ибандроновой кислоты в исследованиях репродуктивной токсичности у крыс были такими же, как у всех бисфосфонатов – уменьшение количества эмбрионов, нарушение процесса родов (дистоция), увеличение частоты висцеральных аномалий (синдром сужения лоханочно-мочеточникового сегмента). Специальных исследований режима приема препарата один раз в месяц не проводилось.

Опыта клинического применения препарата Бонвива® у беременных женщин нет.

Период кормления грудью

Выводится с молоком у крыс. У лактирующих крыс при внутривенном введении ибандроната в дозах 0.08 мг/кг в день наибольшая концентрация ибандроновой кислоты в грудном молоке наблюдалась в первые 2 часа после внутривенного введения и составляла 8.1 нг/мл. Через 24 ч концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови и молоке была одинаковой и соответствовала 5% от максимальной.

Неизвестно, выводится ли ибандроновая кислота с грудным молоком у женщин. Не следует применять препарат Бонвива® в период кормления грудью.

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) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). 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 Бонвива®. 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, т.к. нельзя принимать больше 1 таблетки препарата Бонвива® в неделю.

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

Коррекции дозы не требуется (см. подраздел «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 применение препарата Бонвива® не рекомендуется, так как опыт клинического применения ограничен (см. подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Пожилой возраст

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.

Передозировка

Возможные симптомы при пероральном приеме

Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такие как расстройства желудка, изжога, эзофагит, гастрит, язва верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Лечение

Информация о лечении в случае передозировки препарата отсутствует. Для связывания препарата Бонвива® применяют молоко или антациды. Из-за риска раздражения пищевода не следует вызывать рвоту и необходимо оставаться в выпрямленном положении стоя.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями 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 (см. подраздел «Гриппоподобный синдром» ниже).

Оценка безопасности применения ибандроновой кислоты (2.5 мг ежедневно) проводилась в четырех плацебо контролируемых клинических исследованиях (N=1251). Большинство пациенток, участвующих в этих исследованиях, ранее принимало участие в основном 3-х летнем исследовании MF4411. Общий профиль безопасности применения ибандроновой кислоты (2.5 мг ежедневно) во всех вышеперечисленных исследованиях был сходен с таковым при применении плацебо.

В 2-х летнем исследовании BM16549 при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом, общий профиль безопасности применения препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц был сходен с таковым при применении препарата Бонвива® 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 были по интенсивности слабо или умеренно выражены и не приводили к отмене препарата.

Нежелательные реакции, имеющие причинно-следственную связь с приемом препарата Бонвива® (по мнению исследователей), распределены по классам систем органов и

перечислены ниже.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). В каждой подгруппе нежелательные реакции расположены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции, выявленные при применении препарата Бонвива® в клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
<i>Со стороны иммунной системы</i>	Редко Очень редко	Реакции гиперчувствительности. Анафилактические реакции/шок ^{*†} , аллергические реакции, в частности, обострение бронхиальной астмы [†] .
<i>Со стороны нервной системы</i>	Часто Нечасто	Головная боль. Головокружение.
<i>Со стороны органа зрения</i>	Редко	Воспалительные заболевания глаз ^{*†} .
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Часто Нечасто Редко	Эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота. Эзофагит, включая изъязвление пищевода или стриктуры, дисфагия, рвота, метеоризм. Дуоденит.
<i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>	Часто Редко	Сыпь. Ангионевротический отек, отек лица, крапивница.
<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>	Часто Нечасто Редко Очень редко	Артралгия, миалгия, костно-мышечные боли, мышечные спазмы, скелетно-мышечная скованность. Боли в спине. Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости [†] . Остеонекроз челюсти* и других челюстно-лицевых областей, включая наружный слуховой канал [†] .
<i>Со стороны организма в целом</i>	Часто Нечасто	Гриппоподобный синдром*. Утомляемость.

*См. ниже

[†]Выявлено в ходе постмаркетингового применения

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

В клинических исследованиях при участии пациентов с наличием в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая пептическую язву без случаев недавнего кровотечения или госпитализации, а также пациентов с диспепсией или рефлюксом, получающих необходимую терапию, не было обнаружено различий во встречаемости нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме препарата Бонвива® в различных режимах дозирования (2.5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц).

В исследовании VM16549 после первого и второго года приема препарата Бонвива® не было отмечено различий в лабораторных показателях в обеих группах с различными режимами дозирования (2.5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц).

Гриппоподобный синдром

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

Остеонекроз челюсти

Большинство случаев остеонекроза челюсти, развившегося при применении бисфосфонатов, зарегистрировано у онкологических пациентов, несколько случаев - у пациентов с остеопорозом. Остеонекроз челюсти, главным образом, был ассоциирован с удалением зуба и/или локальной инфекцией (в частности, остеомиелитом). К другим факторам риска развития остеонекроза челюсти относят установленный диагноз онкологического заболевания, химиотерапию (включая ингибиторы ангиогенеза), лучевую терапию, применение глюкокортикостероидов и недостаточную гигиену полости рта (см. раздел «Особые указания»).

Воспалительные заболевания глаз

При терапии бисфосфонатами, включая ибандроновую кислоту, сообщалось о воспалительных заболеваниях глаз, таких как эписклерит, склерит и увеит. В некоторых случаях, несмотря на проводимое лечение, выздоровление наступало только после отмены бисфосфонатов.

Анафилактические реакции/шок

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, мультиформную эритему и буллезный дерматит.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Продукты, содержащие кальций и другие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), в том числе молоко и твердая пища, могут нарушать всасывание препарата (что согласуется с данными исследований на животных), их следует употреблять не ранее чем через 60 мин после перорального приема препарата Бонвива®.

Пищевые добавки с кальцием, антациды и пероральные лекарственные препараты, содержащие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), могут нарушать всасывание ибандроновой кислоты, поэтому их следует принимать не раньше чем через 60 мин после приема препарата Бонвива®.

В фармакокинетических исследованиях при участии женщин в постменопаузе было показано отсутствие какого-либо межлекарственного взаимодействия ибандроновой кислоты с тамоксифеном или гормонозаместительной терапией (эстроген). Также не было выявлено признаков межлекарственного взаимодействия при одновременном применении ибандроновой кислоты и мелфалана/преднизолона у пациентов с множественной миеломой.

Бисфосфонаты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут вызывать раздражение слизистой оболочки ЖКТ. Следует проявлять особую осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. В клиническом исследовании при участии женщин в постменопаузе с остеопорозом VM16549 при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты или других НПВП и препарата Бонвива® (2.5 мг ежедневно или 150 мг один раз в месяц) в течение 1 года частота побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ была одинаковой.

В исследованиях при участии здоровых добровольцев (мужчин) и женщин в постменопаузе, *ранитидин в/в* увеличивал биодоступность ибандроновой кислоты на 20%, вероятно, за счет уменьшения кислотности желудочного сока. Однако данное увеличение находится в пределах границ нормы биодоступности ибандроновой кислоты. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется.

Так как ибандроновая кислота не ингибирует основные изоферменты системы цитохрома P450, а в исследованиях на крысах было показано отсутствие ее индуцирующего влияния, то наличие клинически значимых межлекарственных взаимодействий маловероятно. 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.

В исследовании VM16549 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.

Особые указания

Остеопороз может быть подтвержден при выявлении низкой МПК (Т индекс < -2.0 SD [Standard deviation – стандартное отклонение]) и перелома (в т.ч. в анамнезе) или низкой минеральной плотности костной ткани (Т индекс < -2.5 SD) при отсутствии подтвержденного перелома.

Гипокальциемия

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 D.

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

Раздражение желудочно-кишечного тракта

Применение пероральных бисфосфонатов может привести к местному раздражению слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В связи с возможным раздражающим действием препарата и ухудшением течения имеющегося основного заболевания ЖКТ, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Бонвива® пациентам с активными патологическими процессами, локализованными в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (например, установленный пищевод Баррета, дисфагия, другие заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язвы).

У пациентов, получающих лечение пероральными бисфосфонатами, описаны случаи появления нежелательных явлений, таких как эзофагит, язвы или эрозии пищевода, изредка сопровождающиеся кровотечением или развитием в дальнейшем стриктур или

перфораций пищевода. В некоторых случаях нежелательные явления были тяжелыми и требовали госпитализации. Вероятно, риск развития тяжелых нежелательных явлений со стороны пищевода выше у пациентов, не соблюдающих режим дозирования и/или продолжающих принимать пероральные бисфосфонаты после появления симптомов, указывающих на раздражение пищевода. Пациенты должны внимательно ознакомиться с рекомендациями по приему препарата и тщательно соблюдать их (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Врачи должны быть особенно внимательны к любым признакам или симптомам, указывающим на возможные реакции со стороны пищевода, а пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекратить прием препарата Бонвива® и обратиться к врачу в случае появления у них дисфагии, боли при глотании или за грудиной, появлении или усилении изжоги.

При применении пероральных бисфосфонатов (пострегистрационное наблюдение) описаны отдельные случаи развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, иногда тяжелой и осложненной, хотя в клинических исследованиях повышения риска данных заболеваний не наблюдалось.

Так как применение НПВП и бисфосфонатов может сопровождаться раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП с препаратом Бонвива®.

Остеонекроз челюсти

При применении бисфосфонатов отмечены случаи остеонекроза 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 «рак», сопутствующую терапию (химиотерапию, включая ингибиторы ангиогенеза, лучевую терапию, кортикостероиды) и другие нарушения (анемию, коагулопатию, инфекцию, имеющиеся заболевания зубов). Большинство зарегистрированных случаев отмечено при в/в назначении бисфосфонатов, но отдельные случаи наблюдались у пациентов, получавших препараты внутрь.

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

У пациентов, получающих терапию бисфосфонатами, включая ибандроновую кислоту, отмечались случаи развития остеонекроза других челюстно-лицевых областей, в том числе наружного слухового канала. Дополнительные факторы риска могут включать повторяющиеся мелкие травмы (например, регулярное использование ватных палочек). Факторы риска развития остеонекроза совпадали с таковыми при остеонекрозе челюсти. Пациентов, получающих бисфосфонаты и имеющих нарушения со стороны органа слуха, включая хронические ушные инфекции, следует мониторировать на предмет развития остеонекроза.

Атипичные переломы бедра

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза. Поперечные и короткие косые переломы могут быть локализованы по всей длине бедренной кости от малого вертела до надмыщелкового 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований о влиянии приема препарата Бонвива® на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось. Препарат вызывает нежелательные явления, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и др.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

По 1 таблетке в блистер из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

Блистер вместе с инструкцией по применению, а также информацией для пациента (с напоминанием о периодичности и дате приема препарата, самоклеющимся стикером для календаря и пр.) помещают в картонную пачку.

Срок годности

5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Фасовщик (первичная упаковка)

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Иверс-Ли АГ, Швейцария

Ivers-Lee AG, Kirchbergstrasse 160, 3401 Burgdorf, Switzerland

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Иверс-Ли АГ, Швейцария

Ivers-Lee AG, Kirchbergstrasse 160, 3401 Burgdorf, Switzerland

ЗАО «Радуга Продакшн», Россия

197229, г. Санкт-Петербург, ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7

Выпускающий контроль качества

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

ЗАО «Радуга Продакшн», Россия,

197229, г. Санкт-Петербург, ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7

Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

В случае упаковки на ЗАО «Радуга Продакшн» претензии потребителей направлять по адресу:

197229, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7

тел. (812) 324-31-86, факс (812) 324-31-87

e-mail: info@raduga-production.ru