

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

БОНВИВА® (BONVIVA®)

Регистрационный номер

ЛСР-001108/08

Торговое наименование

Бонвива®

Международное непатентованное название

Ибандроновая кислота

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного введения

Состав

Один шприц-тюбик (3 мл) содержит 3 мг ибандроновой кислоты (в виде натрия ибандроната моногидрата 3.375 мг).

1 мл содержит:

активное вещество: ибандроновая кислота 1 мг (в виде натрия ибандроната моногидрата 1.125 мг);

вспомогательные вещества: натрия хлорид – 8.600 мг, кислота уксусная ледяная – 0.510 мг, натрия ацетата тригидрат – 0.204 мг, вода для инъекций до 1.0 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Код АТХ [M05BA06]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ибандроновая кислота – высокоактивный азотсодержащий 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 гидроксиапатиту, 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 и поясничного отдела позвоночника (L2-L4) на 2.4%, 2.3%, 3.8% и 4.8%, 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 ибандроновой кислоты, циркулирующей 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. Ибандроновая кислота 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 ибандроновой кислоты 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 европеоидной и монголоидной рас. 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 внепочечный 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.

Пожилые возраст

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

Дети

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

Показания

Лечение постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов. Препарат снижает риск развития переломов позвонков. Влияние на риск переломов шейки бедренной кости не установлено.

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.

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

Беременность и период грудного вскармливания.

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

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 D.

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.

Особые указания по дозированию

Рекомендации по дозированию у особых групп пациентов указаны в разделе «Особенности применения препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми и взрослыми, имеющими хронические заболевания».

Меры предосторожности

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.

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.

Анафилактические реакции

У пациентов, получавших лечение ибандроновой кислотой для внутривенного введения, были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом.

Во время внутривенного введения препарата Бонвива® следует проводить мониторинг состояния пациента, а также обеспечить доступность соответствующей медицинской помощи. При выявлении анафилактической или другой тяжелой реакции гиперчувствительности/аллергической реакции необходимо немедленно прервать инфузию и начать соответствующее лечение.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Следует избегать избыточной гидратации у пациентов с риском развития сердечной недостаточности

Пациенты с почечной недостаточностью

Перед каждой инъекцией следует определять креатинин сыворотки крови.

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

Остеонекроз челюсти

При применении бисфосфонатов у пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдался остеонекроз челюсти, наиболее часто ассоциированный с удалением зуба и/или локальной инфекцией (в частности, остеомиелитом). Остеонекроз челюсти развивался главным образом на фоне внутривенного применения бисфосфонатов, которое часто сопровождалось химиотерапией и применением глюкокортикостероидов.

Остеонекроз челюсти также отмечался на фоне приема пероральных форм бисфосфонатов для лечения остеопороза.

При наличии таких сопутствующих факторов риска, как онкологическое заболевание, лучевая или химиотерапия (включая ингибиторы ангиогенеза), прием глюкокортикостероидов, а также недостаточная гигиена полости рта, рекомендовано проведение стоматологического осмотра и соответствующего профилактического лечения перед назначением бисфосфонатов.

Во время лечения бисфосфонатами необходимо избегать инвазивных стоматологических процедур.

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.

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, получавших 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 завершеного 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. При приеме бисфосфонатов, в том числе и препарата Бонвива[®], 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.

Инструкции по уничтожению

Уничтожение шприцев/игл

При использовании и уничтожении шприцев и других медицинских изделий, содержащих иглы, следует строго соблюдать следующие правила:

- нельзя повторно использовать шприцы и иглы;
- все использованные иглы и шприцы следует поместить в контейнеры (одноразовые контейнеры, устойчивые к прокалыванию);
- необходимо хранить контейнер в местах, недоступных для детей;
- следует избегать утилизации контейнеров для игл вместе с бытовыми отходами;
- следует утилизировать контейнеры, заполненные шприцами/иглами, согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

Пациентов необходимо обеспечить контейнерами, устойчивыми к прокалыванию, для утилизации шприцев и игл в домашних условиях.

Уничтожение неиспользованного лекарственного препарата или после окончания срока годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Бонвива® с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

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.

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).

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

Побочные реакции были преимущественно легкой и средней степени тяжести и в большинстве случаев не приводили к прекращению терапии.

Для оценки частоты побочных реакций использованы следующие категории частоты: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные случаи.

Таблица 1. 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 и</i>	Часто	Головная боль, головокружение,

<i>психической сферы</i>		бессонница, депрессия.
<i>Со стороны органа зрения</i>	Редко	Воспалительные заболевания глаз ^{*†} .
<i>Со стороны сосудов</i>	Нечасто	Флебит, тромбофлебит.
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Часто	Гастрит, гастроэнтерит, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота, запор, метеоризм.
<i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>	Часто Редко	Кожная сыпь. Ангионевротический отек, отек лица, крапивница.
<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>	Часто Нечасто Редко Очень редко	Артралгия, миалгия, боли в конечностях, остеоартрит, костно-мышечные боли, боли в спине. Боли в костях. 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, назофарингит, цистит, инфекции мочевыводящего тракта, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия. Реакции в месте введения, астения.

* См. ниже.

† Выявлено в ходе постмаркетингового применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гриппоподобный синдром

Гриппоподобный синдром может включать острофазные реакции или такие симптомы 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 «Меры предосторожности»).

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

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.

Особенности применения препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми и взрослыми, имеющими хронические заболевания

Беременность и период грудного вскармливания

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 грудного вскармливания

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.

Нарушение функции печени

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства», 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 решение о применении препарата Бонвива[®] должно основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза для конкретного пациента (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Пожилой возраст

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 3 мг/3 мл

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

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

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

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко.КГ, Германия

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG, Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

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