

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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 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 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.

Пожилый 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.

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.

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 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, 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. 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.

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза. Причинно-следственная связь не установлена. Переломы данного типа отмечались также у пациентов с остеопорозом, не получавших терапию бисфосфонатами. 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 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.

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

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.

Наиболее частой побочной реакцией являлся гриппоподобный синдром.

Преходящие гриппоподобные симптомы отмечались обычно после введения первой дозы препарата Бонвива®, применяемого в дозе 3 мг 1 раз в 3 месяца, характеризовались слабой или умеренной степенью интенсивности, небольшой продолжительностью и разрешались самостоятельно без коррекции терапии. Гриппоподобный синдром может включать

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

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.

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

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

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия, миалгия, боли в конечностях, остеоартрит, боли в спине, костно-мышечная боль; нечасто – боли в костях; редко – атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (характерно для класса бисфосфонатов)[†]; очень редко – остеонекроз челюсти^{*†}.

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

Со стороны кожи и ее придатков: часто – сыпь; редко – ангионевротический отек, крапивница, отек лица.

Со стороны органов зрения: редко – воспалительные заболевания глаз^{*†}.

Организм в целом: часто – гриппоподобный синдром, слабость, назофарингит, цистит, инфекции мочевыводящего тракта, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия; нечасто – реакции в месте введения, флебит, тромбоз флебита, астения; редко – реакции гиперчувствительности.

^{*†} См. ниже.

^{*†} Выявлено в ходе постмаркетингового применения.

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, лучевую терапию, применение глюкокортикостероидов и недостаточную гигиену полости рта.

Нарушения со стороны органов зрения

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.

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»).

Пожилрой 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 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.

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, Schutzenstrasse 87 und 99-101 DE-88212

Ravensburg, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

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

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

Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации, безопасности и обеспечения качества ЛС

Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

