ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата
БОНЕФОС® (BONEFOS®)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Бонефос®

Международное непатентованное название: клодроновая кислота (clodronic acid)

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

активное вещество: динатрия клодроната тетрагидрат 500 мг (эквивалентно динатрия клодронату безводному 400 мг);

вспомогательные вещества: тальк 22,80 мг, кальция стеарат 2,85 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 2,85 мг, лактозы моногидрат 41,50 мг. В состав твердой желатиновой капсулы входит: краситель железа оксид красный 0,0080 %, краситель железа оксид желтый 0,0080 %, титана диоксид 2,0000 %, желатин до 100 %.

Описание

Твердые желатиновые капсулы светло-желтого цвета; на крышечке капсулы черными чернилами нанесена маркировка “BONEFOS”. Содержимое капсул – почти белый частично гранулированный порошок.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибитор костной резорбции, бисфосфонат.

Код АТХ: M05BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клодроновая кислота относится к группе бисфосфонатов и является аналогом естественного пирофосфата. Бисфосфонаты обладают высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Основным механизмом действия клодроновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани.

Способность клодроновой кислоты ингибировать резорбцию костной ткани у людей была подтверждена в процессе гистологических, кинетических и биохимических исследований. Тем не менее, точные механизмы этого процесса до конца не изучены. Клодроновая кислота подавляет активность остеокластов, уменьшая концентрацию кальция

в сыворотке крови, а также выделение кальция и гидроксипролина с мочой. In vitro бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформации в гидроксиапатит, задерживают агрегацию кристаллов апатитов в более крупные кристаллы и замедляют растворение этих кристаллов. При применении клодроновой кислоты в монотерапии в дозах, достаточных для ингибирования резорбции костной ткани, влияния на нормальную минерализацию кости у человека не наблюдалось. У больных раком молочной железы и множественной миеломой отмечалось снижение вероятности переломов костей. Клодроновая кислота снижает частоту развития метастазов в кости при первичном раке молочной железы. У больных с операбельным раком молочной железы при применении клодроновой кислоты для профилактики метастазов в кости также отмечалось снижение смертности.

При изучении острой токсичности LD_{50} при пероральном введении у мышей составляла >3600 мг/кг, у крыс – 2200 мг/кг, при внутривенном введении у мышей – 160 мг/кг, у крыс – 120 мг/кг. У мышей и крыс клинические признаки острой токсичности включали уменьшение двигательной активности, судороги, потерю сознания и одышку. У мини-свиней токсическое действие проявлялось после 2 или 3 инфузий препарата в дозе 240 мг/кг.

Изучение хронической токсичности проводилось в течение периода от 2 недель до 12 мес на крысах и мини-свиньях. Во всех исследованиях сообщалось о нескольких случаях гибели. Летальный исход наблюдался у крыс после внутривенного введения в суточных дозах 140-160 мг/кг в течение 1-7 дней. У мини-свиней при внутривенном введении в суточной дозе 80 мг/кг через 7-13 дней наблюдались рвота, общая слабость с последующей гибелью. При пероральной дозе 100-480 мг/кг/сут у крыс и 800 мг/кг у мини- свиней не отмечено летальных исходов, связанных с изучаемым препаратом.

При изучении токсичности под влиянием клодроновой кислоты наблюдались изменения со стороны следующих органов: кости (склероз, связанный с фармакологическими эффектами клодроната), желудочно-кишечный тракт (раздражение), кровь (лимфопения, влияние на гемостаз), почки (расширение канальцев, протеинурия) и печень (повышение трансаминаз в сыворотке).

Клодроновая кислота в больших дозах вызывает снижение мужской фертильности. Через 1 мес подкожного введения клодроната новорожденным крысам были обнаружены изменения скелета, напоминающие остеопетроз, что связано с фармакологическими эффектами клодроната.

Генотоксического потенциала у клодроновой кислоты не выявлено. В исследованиях на крысах и мышах канцерогенных эффектов не наблюдалось.

Фармакокинетика

Всасывание клодроновой кислоты в желудочно-кишечном тракте происходит быстро и составляет приблизительно 2%. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема внутрь одной дозы препарата достигается через 30 минут. Благодаря выраженному сродству клодроновой кислоты к кальцию и другим двухвалентным катионам всасывание клодроновой кислоты значительно снижается при приеме препарата с пищей или лекарственными средствами, содержащими двухвалентные катионы. При приеме клодроновой кислоты внутрь за 1 час до приема пищи относительная биодоступность составляет 91 %, за 30 минут – 69 % соответственно (снижение биодоступности при этом статистически не значимо). Существенные колебания в показателях всасываемости клодроновой кислоты в желудочно-кишечном тракте также наблюдаются, как среди различных пациентов, так и у одного и того же пациента. Несмотря на значительные колебания в показателях всасывания у одного и того же пациента, количество получаемой в ходе длительного лечения клодроновой кислоты остается постоянным.

Связывание клодроновой кислоты с белками плазмы крови низкое. Объем распределения – 20-50 л. *Выведение* клодроновой кислоты из сыворотки крови характеризуется двумя фазами: фазой распределения с периодом полувыведения около 2 час и фазой элиминации, протекающей очень медленно, поскольку клодроновая кислота прочно связывается с костной тканью. Клодроновая кислота выводится из организма главным образом почками. Около 80 % определяется в моче в течение нескольких дней после приема препарата. Клодроновая кислота, связанная с костной тканью (около 20 % всосавшейся дозы), выводится из организма более медленно. Почечный клиренс составляет приблизительно 75 % от плазменного клиренса.

Особенности у пациентов

Явная связь между концентрацией клодроновой кислоты в плазме крови и терапевтическим эффектом или побочными реакциями отсутствует. Фармакокинетический профиль препарата не зависит от возраста, метаболизма препарата или функциональных нарушений, за исключением почечной недостаточности, вызывающей снижение почечного клиренса клодроновой кислоты.

Показания к применению

- Остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости и миеломная болезнь (множественная миелома).
- Профилактика развития костных метастазов первичного рака молочной железы.
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Сопутствующая терапия другими бисфосфонатами.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (в связи с отсутствием клинического опыта)

С осторожностью:

У больных с нарушением функции почек.

Препарат Бонефос®, капсулы, содержит 46,36 мг лактозы. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как недостаточность лактазы, непереносимость галактозы, или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не должны применять этот препарат.

Беременность и лактация

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота через плацентарный барьер у человека, а также может ли препарат вызывать повреждение плода или влиять на репродуктивную функцию человека. Установлено, что клодроновая кислота проникает через плацентарный барьер у животных.

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы следует глотать, не разжевывая.

Суточную дозу 1600 мг рекомендуется принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата больной должен в течение часа воздерживаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

При назначении суточной дозы более 1600 мг, её следует принимать в два приема. Первую часть дозы (1600 мг) нужно принять, как рекомендовано выше. Вторую часть дозы, превышающую 1600 мг, следует принять в промежутке между приемами пищи, через 2 часа после или за 1 час до еды, питья (кроме обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

Препарат Бонефос® нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

Рекомендуется внутривенное введение препарата. При пероральном назначении препарат Бонефос® назначается внутрь в начальной высокой дозе 2400-3200 мг ежедневно. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение, при снижении содержания кальция в крови до нормального уровня дозу постепенно сокращают до 1600 мг.

Профилактика развития костных метастазов первичного рака молочной железы

По 1600 мг ежедневно внутрь.

Остеолитические изменения костей, обусловленные злокачественными опухолями, без гиперкальциемии:

Дозировка в каждом случае определяется индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 1600 мг в сутки. По клиническим показаниям она может быть увеличена, максимально - до 3200 мг в сутки.

Больные с почечной недостаточностью

Клодронат выводится главным образом почками. Поэтому при лечении пациентов с почечной недостаточностью требуется осторожность; внутрь не следует принимать препарат в дозах, превышающих 1600 мг в сутки в течение длительного периода времени.

Дозу препарата Бонефос® следует уменьшать в соответствии со следующими рекомендациями:

Степень почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
Легкая	50-80 мл/мин	1600 мг/сут (уменьшение дозы не рекомендуется)
Умеренная	30-50 мл/мин	1200 мг/сут
Тяжелая	<30 мл/мин	800 мг/сут

Пожилой возраст

Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов. В клинических испытаниях, в которых принимали участие пациенты старше 65 лет, не было

отмечено побочных эффектов, специфичных для данной группы пациентов.

Побочное действие

Наиболее частым побочным эффектом является диарея, которая обычно проявляется в легкой форме и наблюдается чаще всего при применении препарата в высоких дозах.

Подобные реакции могут наблюдаться как при приеме препарата внутрь, так и при его внутривенном введении, хотя частота их возникновения может отличаться.

Данные представлены на основе классификации систем органов по MedDRA (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности). Синонимы или близкие по смыслу состояния не приведены, но должны быть также приняты во внимание.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто (от ≥ 1/100 до < 1/10) - бессимптомная гипокальциемия; редко (от ≥ 1/10 000до < 1/1 000) - гипокальциемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями; повышение концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке (связанное со снижением уровня кальция в сыворотке), повышение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке (у пациентов с метастазами уровень щелочной фосфатазы также может повышаться из-за наличия метастазов в печени и костях).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея*, тошнота*, рвота*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение трансаминаз обычно в пределах нормы; редко - повышение трансаминаз в 2 раза, по сравнению с нормой, без нарушения функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко: реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в виде кожных реакций.

* обычно в легкой форме

Побочные реакции, о которых сообщалось в рамках постмаркетингового применения препарата:

Со стороны дыхательной системы

Нарушения функции дыхания у пациентов с аспириновой бронхиальной астмой; реакции повышенной чувствительности с респираторными проявлениями.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина сыворотки и протеинурия), тяжелые повреждения почек, особенно после быстрого в/в введения клодроната в высоких дозах.

Единичные случаи почечной недостаточности, в т.ч. с летальным исходом, особенно при одновременном применении с НПВС, наиболее часто - с диклофенаком.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Единичные сообщения о развитии остеонекроза челюсти, главным образом у пациентов, которые получали предшествующую терапию аминобисфосфонатами, такими как золедроновая кислота и памидроновая кислота. Сообщалось о случаях возникновения сильной боли в костях, суставах и/или мышцах, у пациентов, принимавших препарат Бонефос®. Однако такие сообщения были нечастыми, и по данным рандомизированных клинических исследований не обнаружено различия в частоте встречаемости этих явлений у пациентов, принимавших препарат Бонефос®, и у пациентов из группы плацебо.

Подобные симптомы развивались через несколько дней или несколько месяцев после начала приема препарата Бонефос®.

Передозировка

При внутривенном введении высоких доз клодроновой кислоты сообщалось об увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови и нарушении функции почек. О подобных симптомах не сообщалось при применении высоких доз клодроновой кислоты внутрь.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение с другими бисфосфонатами противопоказано.

Имеются данные о связи между приемом клодроновой кислоты и нарушением работы почек при одновременном назначении нестероидных противовоспалительных средств, чаще всего диклофенака.

Вследствие большой вероятности развития гипокальциемии, следует соблюдать осторожность при назначении клодроновой кислоты вместе с аминогликозидами.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина вместе с клодроновой кислотой приводит к увеличению концентрации эстрамустина в сыворотке крови до 80 %. Клодроновая кислота образует с двухвалентными катионами (например, Ca2+ и Fe2+) плохо растворимые комплексы, поэтому препарат Бонефос® в капсулах не рекомендуется принимать одновременно с пищевыми продуктами или лекарствами, содержащими двухвалентные катионы (например, антацидами или препаратами железа), что может привести к снижению биодоступности клодроновой кислоты.

Особые указания

- Во время проведения терапии препаратом Бонефос® необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови. Это особенно важно при назначении препарата Бонефос® в виде внутривенных инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.
- Имеются сообщения о развитии остеонекроза челюсти, обычно связанного с экстракцией зуба и/или с местной инфекцией (в том числе остеомиелит) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую и внутривенное и пероральное применение бисфосфонатов.
- Следует обсудить необходимость проведения профилактической санации зубов перед терапией бисфосфонатами у пациентов с наличием факторов риска (например, рак, химиотерапия, лучевая терапия, прием кортикостероидов, плохая гигиена полости рта); следует избегать инвазивных стоматологических вмешательств у пациентов, получающих бисфосфонаты.

Форма выпуска

Капсулы 400 мг.

По 100 капсул в пластиковый флакон. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Байер Шеринг Фарма Ой, Финляндия
Bayer Schering Pharma Oy, Finland
Пансионтье 47, 20210 Турку, Финляндия
Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland

Дополнительную информацию можно получить по адресу:

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 231 12 00
Факс: +7 (495) 231 12 02
www.bayerscheringpharma.ru

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО Г.Р. №054741 "БАЙЕР" А/О "BAYER" * МОСКВА *

Представитель компании М.А. Кругленко

МЗСР РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6

5 1 0 4 0