МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БОНЕФОС®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Бонефос®/Bonefos®

Международное непатентованное название: клодроновая кислота (clodronic acid)

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав:

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: динатрия клодроната тетрагидрат 75,0 мг (эквивалентно динатрия клодронату безводному 60,0 мг).

вспомогательные вещества: натрия гидроксид до pH 5,0, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный, без видимых частиц раствор.

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 почками. 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.

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

- 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.

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

Внутривенно инфузионно (только для кратковременной терапии).

Для приготовления раствора для инфузии необходимую дозу растворяют в 500 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы.

Для получения дозировки 300 мг: содержимое одной ампулы объемом 5 мл разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5 % раствором глюкозы (50 мг/мл).

Для получения дозировки 1500 мг: содержимое пяти ампул объемом 5 мл (итого 25 мл) разбавляется до 500 мл физиологическим раствором (хлорид натрия 9 мг/мл) или 5 % раствором глюкозы (50 мг/мл).

По 300 мг внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов ежедневно (не более 7 дней подряд) до достижения нормальной концентрации кальция в сыворотке крови (обычно происходит в течение 5 дней) или по 1500 мг однократно внутривенно капельно в течение 4-х часов. Время поддержания нормокальциемии характеризуется значительными индивидуальными различиями. При необходимости контроля уровня кальция в крови инфузию можно повторить или назначить препарат Бонефос® внутрь.

Больные с почечной недостаточностью

При внутривенном введении дозы должны быть снижены в соответствии со следующими рекомендациями:

Степень почечной недостаточности: клиренс креатинина, мл/мин	Сокращение дозы, %
50-80	на 25 %
12-50	на 25-50 %
< 12	на 50 %

Ввиду отсутствия данных по фармакокинетике и безопасности следует избегать применения препарата Бонефос® у больных с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ниже 10 мл/мин, кроме случаев кратковременной терапии при функциональной почечной недостаточности, вызванной повышением содержания кальция в сыворотке крови.

Перед проведением гемодиализа рекомендуемая доза препарата Бонефос® для инфузии составляет 300 мг; в те дни, когда гемодиализ не проводится, дозу следует уменьшить на 50 %; длительность лечения – не более 5 дней. Важно отметить, что при перитонеальном диализе клодроновая кислота плохо выводится из системного кровотока.

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). Во внимание должны быть приняты ранее известные побочные эффекты и другие состояния, связанные с применением препарата Бонефос®. Частота возникновения побочных эффектов определена как: часто > 1 % и < 10 % (1/100 назначений), редко > 0,01 % и < 0,1 % (1/10000 назначений).

Нарушения со стороны метаболизма:

часто - бессимптомная гипокальциемия;

редко - 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 ее придатков:

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:

У пациентов с бронхиальной астмой, с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте в анамнезе наблюдались нарушения функции дыхания, бронхоспазм.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина сыворотки и протеинурия), тяжелая почечная недостаточность, особенно после быстрого в/в введения клодроновой кислоты 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. В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение. Необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и содержание кальция в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение с другими бисфосфонатами противопоказано.

Имеются данные о связи между приемом клодроновой кислоты и нарушением функции 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 клодрононовой 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 не следует вводить препарат одновременно с лекарствами, содержащими двухвалентные катионы (например, с раствором Рингера).

Особые указания

- До и 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.
- Внутривенное введение препарата Бонефос® в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, может вызвать тяжелые повреждения почек, особенно при слишком высокой скорости инфузии.
- 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.

Совместимость концентрата для инфузионного раствора с другими препаратами или растворами для инъекций не исследовалась. Препарат следует разбавлять и вводить только в соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе «Способ применения и дозы».

Влияние на вождение автотранспорта и управление механизмами

Не изучено.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 300 мг/5 мл (60 мг/мл).

По 5 мл в ампулы бесцветного стекла. 5 ампул, разделенные контурным вкладышем из картона, 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

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке!

Приготовленный раствор для инфузии можно хранить не более 24 часов при температуре 2-8 °С.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Байер Ой, Пансионтье 47, 20210 Турку, Финляндия

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland

Производитель

Байер Ой, Пансионтье 47, 20210 Турку, Финляндия

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться 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.bayerpharma.ru

Руководитель отдела регистрации и сертификации
ЗАО «Байер» Сычева Е.И.

МЗСР РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1