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: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

активное вещество: динатрия клодроната тетрагидрат 1000,0 мг (эквивалентно динатрия клодронату безводному 800,0 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силицинизированная, состоящая из целлюлозы микрокристаллической 98 % и кремния диоксида коллоидного безводного 2 % 165,0 мг, кроскармеллоза натрия 22,0 мг, стеариновая кислота 15,0 мг, магния стеарат 8,0 мг;

оболочка: Опадрай Y-1-7000, состоящий из гипромеллозы 62,5 %, диоксида титана 31,25 %, макрогола 400 6,25 %.

Описание

Таблетки белого цвета овальной формы, с риской на одной из сторон; методом выдавливания слева от риски нанесено «L», справа от риски – «134»; в изломе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой того же цвета.

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 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 часов 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).
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.
- Сопутствующая терапия другими бисфосфонатами.
- Тяжелая (терминальная) почечная недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл/мин).
- 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

Внутрь. Таблетки следует глотать, не разжевывая. Таблетки можно разделить на две части, однако обе части следует принять одновременно. Не следует измельчать или растворять таблетки перед приемом.

Суточную дозу 1600 мг (2 таблетки) 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 нужно принять, как рекомендовано выше. Оставшуюся часть дозы 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. 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.

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

Клодроновая кислота 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	10-30 мл/мин	800 мг/сут
Тяжелая (терминальная)	< 10 мл/мин	применение препарата Бонефос® противопоказано

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. 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, Ca^{2+} и Fe^{2+}) плохо растворимые комплексы, поэтому таблетки препарата Бонефос® 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.

Влияние на вождение автотранспорта и управление механизмами

Не изучено.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 800 мг.

По 10 таблеток в блистер из Ал/ПВХ. По 6 блистеров 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.

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.

