МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Бонефос®

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой, 800 мг

лекарственная форма, дозировка

Байер Ой, Финляндия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 02 10 12 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

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.	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.	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	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.	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	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.	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	*Больные с почечной недостаточностью*
Клодроновая кислота выводится	Клодроновая кислота выводится главным образом почками. Поэтому при лечении пациентов с почечной

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.

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:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
50-80 мл/мин	1600 мг/сут (уменьшение дозы не рекомендуется)
30-50 мл/мин	1200 мг/сут
10-30 мл/мин	800 мг/сут
< 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.

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	**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 концентрации кальция в сыворотке), повышение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке (у пациентов с метастазами активность щелочной фосфатазы также

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	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: *Нарушения со стороны органов зрения:* Возникновение увеита у пациентов, получающих препарат Бонефос®. Конъюнктивит, эписклерит, склерит на фоне терапии другими бисфосфонатами. Возникновение конъюнктивита наблюдалось только у одного пациента, принимавшего препарат Бонефос® одновременно с другим бисфосфонатом. Случаи возникновения эписклерита и склерита на фоне терапии препаратом Бонефос® не были выявлены. *Со стороны дыхательной системы* У пациентов с бронхиальной астмой, с

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®.	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 НПВП, 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®. В ходе постмаркетингового применения других бисфосфонатов сообщалось о следующих нежелательных реакциях: атипичный подвертельный перелом бедренной кости и перелом диафиза бедренной кости. На фоне терапии препаратом Бонефос® данных побочных реакций не отмечалось.
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.	**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. Многие из этих пациентов

• 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.	также получали химиотерапию или глюкокортикостероиды. • 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. • На фоне длительного лечения бисфосфонатами по поводу остеопороза сообщалось о случаях атипичных подвертельных переломов бедренной кости и переломов диафиза бедренной кости. К указанным переломам относятся поперечные или поперечно-косые переломы, которые могут возникать на любом участке бедренной кости ниже малого вертела и выше надмыщелков. Данные переломы могут возникать в результате небольшой травмы или не быть связанными с травмой вообще. У некоторых пациентов с болью в бедре или паху были обнаружены диагностические признаки переломов на фоне нагрузки за несколько недель или месяцев до возникновения полного перелома бедренной кости. Переломы обычно были двусторонними, следовательно, необходимо исследовать противоположное бедро у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, которые уже перенесли

	перелом диафиза бедренной кости. Для данных переломов характерно медленное сращение кости. Следует прекратить лечение бисфосфонатами до проведения обследования у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедренной кости, основываясь на индивидуальной оценке пользы и риска. Следует рекомендовать пациентам, получающим лечение бисфосфонатами, сообщать о возникновении болей в области бедра, паха или тазобедренного сустава. Также следует обследовать пациентов с данными симптомами на наличие неполного перелома бедренной кости. При применении препарата Бонефос® случаев возникновения атипичных подвертельных переломов бедренной кости и переломов диафиза бедренной кости отмечено не было.

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