

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

БОНВИВА®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

лекарственная форма, дозировка

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

владелец регистрационного удостоверения, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « » 22 02 13 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Оценка безопасности применения ибандроновой кислоты (2.5 мг ежедневно) проводилась в четырех плацебо контролируемых клинических исследованиях (N=1251). Большинство пациенток, участвующих в этих исследованиях, ранее принимало участие в основном 3-х летнем исследовании MF4411. Общий профиль безопасности применения ибандроновой кислоты (2.5 мг ежедневно) во всех вышеперечисленных исследованиях был сходен с таковым при применении плацебо. В 2-х летнем исследовании BM16549 при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом, общий профиль безопасности применения препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц был сходен с таковым при применении препарата Бонвива® 2.5 мг ежедневно. Общая доля пациентов, у которых были выявлены нежелательные реакции, составляла 22.7% и 25.0% после года и 2-х лет приема препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц,	Побочное действие Наиболее частыми нежелательными реакциями являлись артралгия и гриппоподобный синдром, которые наблюдались обычно после приема первой дозы препарата Бонвива®, характеризовались слабой или умеренной степенью интенсивности, небольшой продолжительностью и разрешались без лечения (см. подраздел «Гриппоподобный синдром» ниже). Оценка безопасности применения ибандроновой кислоты (2.5 мг ежедневно) проводилась в четырех плацебо контролируемых клинических исследованиях (N=1251). Большинство пациенток, участвующих в этих исследованиях, ранее принимало участие в основном 3-х летнем исследовании MF4411. Общий профиль безопасности применения ибандроновой кислоты (2.5 мг ежедневно) во всех вышеперечисленных исследованиях был сходен с таковым при применении плацебо. В 2-х летнем исследовании BM16549 при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом, общий профиль безопасности применения препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц был сходен с таковым при применении препарата Бонвива® 2.5 мг ежедневно. Общая доля пациентов, у которых были выявлены нежелательные реакции, составляла 22.7% и 25.0% после года и 2-х лет приема препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц,

соответственно. В большинстве случаев нежелательные реакции были по интенсивности слабо или умеренно выражены и не приводили к отмене препарата.

Самой частой нежелательной реакцией являлась артралгия.

Нежелательные реакции, имеющие причинно-следственную связь с приемом препарата Бонвива® (по мнению исследователей), распределены по классам систем органов и перечислены ниже.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). В каждой подгруппе нежелательные реакции расположены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции, встречающиеся у женщин в постменопаузе на фоне приема препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц или ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно (данные 3-й фазы исследований BM16549 и MF4411).

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности.
Со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль. Головокружение.
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная

соответственно. В большинстве случаев нежелательные реакции были по интенсивности слабо или умеренно выражены и не приводили к отмене препарата.

Нежелательные реакции, имеющие причинно-следственную связь с приемом препарата Бонвива® (по мнению исследователей), распределены по классам систем органов и перечислены ниже.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). В каждой подгруппе нежелательные реакции расположены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица 2. Нежелательные реакции, выявленные при применении препарата Бонвива® в клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Со стороны иммунной системы	Редко Очень редко	Реакции гиперчувствительности. Анафилактические реакции/шок ^{††} , аллергические реакции, в частности, обострение бронхиальной астмы [†] .
Со стороны нервной системы	Часто Нечасто	Головная боль. Головокружение.
Со стороны органа зрения	Редко	Воспалительные заболевания глаз ^{††}
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная

	Нечасто	болезнь, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота. Эзофагит, включая изъязвление пищевода или стриктуры, дисфагия, рвота, метеоризм. Дуоденит.		Нечасто	болезнь, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота. Эзофагит, включая изъязвление пищевода или стриктуры, дисфагия, рвота, метеоризм. Дуоденит.
	Редко			Редко	
<i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>	Часто Редко	Сыпь. Ангионевротический отек, отек лица, крапивница.	<i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>	Часто Редко	Сыпь. Ангионевротический отек, отек лица, крапивница.
<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>	Часто Нечасто	Артралгия, миалгия, костно-мышечные боли, мышечные спазмы, скелетно-мышечная скованность. Боли в спине.	<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>	Часто Нечасто Редко Очень редко	Артралгия, миалгия, костно-мышечные боли, мышечные спазмы, скелетно-мышечная скованность. Боли в спине. Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости [†] . Остеонекроз челюсти ^{*†} .
<i>Со стороны организма в целом</i>	Часто Нечасто	Гриппоподобный синдром. Утомляемость.	<i>Со стороны организма в целом</i>	Часто Нечасто	Гриппоподобный синдром [*] . Утомляемость.
			[*] См. ниже [†] Выявлено в ходе постмаркетингового применения Описание отдельных нежелательных реакций Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта		

В клинических исследованиях при участии пациентов с наличием в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая пептическую язву без случаев недавнего кровотечения или госпитализации, а также пациентов с диспепсией или рефлюксом, получающих необходимую терапию, не было обнаружено различий во встречаемости нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме препарата Бонвива® в различных режимах дозирования (2.5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц).

В исследовании BM16549 после первого и второго года приема препарата Бонвива® не было отмечено различий в лабораторных показателях в обеих группах с различными режимами дозирования (2.5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц).

В клинических исследованиях при участии пациентов с наличием в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая пептическую язву без случаев недавнего кровотечения или госпитализации, а также пациентов с диспепсией или рефлюксом, получающих необходимую терапию, не было обнаружено различий во встречаемости нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме препарата Бонвива® в различных режимах дозирования (2.5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц).

В исследовании BM16549 после первого и второго года приема препарата Бонвива® не было отмечено различий в лабораторных показателях в обеих группах с различными режимами дозирования (2.5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц).

Гриппоподобный синдром

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

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 (см. раздел «Особые указания»).

Воспалительные заболевания глаз

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.

Анафилактические реакции/шок

при лечении ибандроновой кислотой для внутривенного введения были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом.

Особые указания

Остеопороз может быть подтвержден при выявлении низкой МПК (Т индекс < -2.0 SD [Standard deviation – стандартное отклонение]) и 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.

Применение пероральных бисфосфонатов может привести к местному раздражению слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В связи с возможным раздражающим действием препарата и ухудшением течения имеющегося основного заболевания ЖКТ, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Бонвива® пациентам с активными патологическими процессами, локализованными в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (например, установленный пищевод Баррета, дисфагия, другие заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язвы).

У пациентов, получающих лечение пероральными бисфосфонатами, описаны случаи появления нежелательных явлений, таких как эзофагит, язвы или эрозии пищевода, изредка сопровождающиеся кровотечением или развитием в дальнейшем стриктур или перфораций пищевода. В некоторых случаях нежелательные явления были тяжелыми и требовали госпитализации. Вероятно, риск развития тяжелых нежелательных явлений со стороны пищевода выше у пациентов, не соблюдающих режим дозирования и/или продолжающих принимать пероральные бисфосфонаты после появления симптомов, указывающих на раздражение пищевода. Пациенты должны внимательно ознакомиться с рекомендациями по приему препарата и тщательно соблюдать их (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Особые указания

Остеопороз может быть подтвержден при выявлении низкой МПК (Т индекс < -2.0 SD [Standard deviation – стандартное отклонение]) и перелома (в т.ч. в анамнезе) или низкой минеральной плотности костной ткани (Т индекс < -2.5 SD) при отсутствии подтвержденного перелома.

Гипокальциемия

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.

Раздражение желудочно-кишечного тракта

Применение пероральных бисфосфонатов может привести к местному раздражению слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В связи с возможным раздражающим действием препарата и ухудшением течения имеющегося основного заболевания ЖКТ, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Бонвива® пациентам с активными патологическими процессами, локализованными в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (например, установленный пищевод Баррета, дисфагия, другие заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язвы).

У пациентов, получающих лечение пероральными бисфосфонатами, описаны случаи появления нежелательных явлений, таких как эзофагит, язвы или эрозии пищевода, изредка сопровождающиеся кровотечением или развитием в дальнейшем стриктур или перфораций пищевода. В некоторых случаях нежелательные явления были тяжелыми и требовали госпитализации. Вероятно, риск развития тяжелых нежелательных явлений со стороны пищевода выше у пациентов, не соблюдающих режим дозирования и/или продолжающих принимать пероральные бисфосфонаты после появления симптомов, указывающих на раздражение пищевода. Пациенты должны внимательно ознакомиться с рекомендациями по приему препарата и тщательно соблюдать их (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Врачи должны быть особенно внимательны к любым признакам или симптомам, указывающим на возможные реакции со стороны пищевода, а пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекратить прием препарата Бонвива® и обратиться к врачу в случае появления у них дисфагии, боли при глотании или за грудиной, появлении или усилении изжоги. При применении пероральных бисфосфонатов (пострегистрационное наблюдение) описаны отдельные случаи развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, иногда тяжелой и осложненной, хотя в клинических исследованиях повышения риска данных заболеваний не наблюдалось.

Так как применение НПВП и бисфосфонатов может сопровождаться раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП с препаратом Бонвива®.

При применении бисфосфонатов отмечены случаи остеонекроза челюсти. Большинство случаев зарегистрировано у онкологических пациентов во время стоматологических процедур, несколько случаев - у пациентов с постменопаузальным остеопорозом или другими заболеваниями. Факторы риска развития остеонекроза челюсти включают установленный диагноз «рак», сопутствующую терапию (химиотерапию, лучевую терапию, кортикостероиды) и другие нарушения (анемию, коагулопатию, инфекцию, имеющиеся заболевания зубов). Большинство зарегистрированных случаев отмечено при в/в назначении бисфосфонатов, но отдельные случаи наблюдались у пациентов, получавших препараты внутрь. Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бисфосфонатами может усилить проявления остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли отмена бисфосфонатов риск возникновения остеонекроза. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза.

Врачи должны быть особенно внимательны к любым признакам или симптомам, указывающим на возможные реакции со стороны пищевода, а пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекратить прием препарата Бонвива® и обратиться к врачу в случае появления у них дисфагии, боли при глотании или за грудиной, появлении или усилении изжоги. При применении пероральных бисфосфонатов (пострегистрационное наблюдение) описаны отдельные случаи развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, иногда тяжелой и осложненной, хотя в клинических исследованиях повышения риска данных заболеваний не наблюдалось.

Так как применение НПВП и бисфосфонатов может сопровождаться раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП с препаратом Бонвива®.

Остеонекроз челюсти

При применении бисфосфонатов отмечены случаи остеонекроза челюсти. Большинство случаев зарегистрировано у онкологических пациентов во время стоматологических процедур, несколько случаев - у пациентов с постменопаузальным остеопорозом или другими заболеваниями. Факторы риска развития остеонекроза челюсти включают установленный диагноз «рак», сопутствующую терапию (химиотерапию, лучевую терапию, кортикостероиды) и другие нарушения (анемию, коагулопатию, инфекцию, имеющиеся заболевания зубов). Большинство зарегистрированных случаев отмечено при в/в назначении бисфосфонатов, но отдельные случаи наблюдались у пациентов, получавших препараты внутрь. Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бисфосфонатами может усилить проявления остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли отмена бисфосфонатов риск возникновения остеонекроза. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.

Атипичные переломы бедра

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза.

Поперечные и короткие косые переломы могут быть локализованы по всей длине бедренной кости от малого вертела до надмышцелкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходит спонтанно или в результате небольших травм. За недели или месяцы до возникновения 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.

Поперечные и короткие косые переломы могут быть локализованы по всей длине бедренной кости от малого вертела до надмышцелкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходит спонтанно или в результате небольших травм. За недели или месяцы до возникновения перелома бедра некоторые 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.

/ Н. Назарова

Руководитель отдела регистрации, безопасности и обеспечения качества ЛС
Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

