МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013021/01- 270716
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

БОНДРОНАТ®
наименование лекарственного препарата

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/2 мл
лекарственная форма, дозировка

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
владелец регистрационного удостоверения, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 270716 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Для оценки частоты нежелательных эффектов используются следующие категории частоты: очень часто (≥10%); часто (≥1%, <10%); нечасто (≥0.1%, <1%); редко (≥0.01%, <0.1%); очень редко (<0.01%), включая отдельные случаи. При внутривенном введении препарата Бондронат® в дозе 2 мг и 4 мг с целью лечения гиперкальциемии при злокачественных заболеваниях, при внутривенном введении препарата Бондронат® в дозе 6 мг с 4-х недельным интервалом для лечения метастатического поражения костей наблюдались следующие нежелательные реакции. *Инфекционные и паразитарные заболевания*: часто – инфекции; нечасто – цистит, вагинит, кандидоз полости рта. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные образования (включая кисты и полипы):* нечасто – доброкачественные новообразования кожи. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – анемия, нарушение гемостаза. *Нарушения со стороны эндокринной системы*: часто – паратиреоз.	**Побочное действие** Для оценки частоты нежелательных эффектов используются следующие категории частоты: очень часто (≥10%); часто (≥1%, <10%); нечасто (≥0.1%, <1%); редко (≥0.01%, <0.1%); очень редко (<0.01%), включая отдельные случаи. При внутривенном введении препарата Бондронат® в дозе 2 мг и 4 мг с целью лечения гиперкальциемии при злокачественных заболеваниях, при внутривенном введении препарата Бондронат® в дозе 6 мг с 4-х недельным интервалом для лечения метастатического поражения костей наблюдались следующие нежелательные реакции. *Инфекционные и паразитарные заболевания*: часто – инфекции; нечасто – цистит, вагинит, кандидоз полости рта. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные образования (включая кисты и полипы):* нечасто – доброкачественные новообразования кожи. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – анемия, нарушение гемостаза. *Нарушения со стороны эндокринной системы*: часто – паратиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипокальциемия; нечасто – гипофосфатемия. *Нарушения психики:* нечасто – нарушение сна, тревожность, эмоциональная лабильность. *Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль, головокружение, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия); нечасто – цереброваскулярные нарушения, корешковый синдром, амнезия, мигрени, невралгия, проходящая парестезия и гиперестезия, паросмия (нарушение восприятия запахов). *Нарушения со стороны органа зрения*: часто – катаракта. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – снижение слуха. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*: часто – блокада ножки пучка Гиса; нечасто – ишемия миокарда, кардиоваскулярные нарушения, учащение сердцебиения. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*: часто – фарингит; нечасто – отек легких, стридор. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: часто – боль в животе, диарея, рвота, диспепсия, поражение зубов; нечасто – гастроэнтерит, гастрит, дисфагия, хейлит, язвы ротовой полости. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*: нечасто – холелитиаз. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: часто – поражение кожи, экхимоз; нечасто – кожная сыпь, алопеция. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – остеоартрит, миалгия, артралгия, нарушение функции суставов, боли в костях. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*: нечасто – задержка мочи, кисты почек. *Нарушения со стороны половых органов и молочных желез:* нечасто – тазовая	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – гипокальциемия; нечасто – гипофосфатемия. *Нарушения психики:* нечасто – нарушение сна, тревожность, эмоциональная лабильность. *Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль, головокружение, дисгевзия (нарушение вкусового восприятия); нечасто – цереброваскулярные нарушения, корешковый синдром, амнезия, мигрени, невралгия, проходящая парестезия и гиперестезия, паросмия (нарушение восприятия запахов). *Нарушения со стороны органа зрения*: часто – катаракта. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – снижение слуха. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*: часто – блокада ножки пучка Гиса; нечасто – ишемия миокарда, кардиоваскулярные нарушения, учащение сердцебиения. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*: часто – фарингит; нечасто – отек легких, стридор. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: часто – боль в животе, диарея, рвота, диспепсия, поражение зубов; нечасто – гастроэнтерит, гастрит, дисфагия, хейлит, язвы ротовой полости. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*: нечасто – холелитиаз. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: часто – поражение кожи, экхимоз; нечасто – кожная сыпь, алопеция. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – остеоартрит, миалгия, артралгия, нарушение функции суставов, боли в костях. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*: нечасто – задержка мочи, кисты почек. *Нарушения со стороны половых органов и молочных желез:* нечасто – тазовая

боль. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – повышение температуры тела, астения, периферические отеки, жажда, гриппоподобный синдром; нечасто – гипотермия. *Изменения лабораторных показателей*: часто – повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина; нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы в крови, снижение массы тела. *Травмы, интоксикации и осложнения процедур*: нечасто – повреждение, боль в месте инъекции. ***Постмаркетинговое наблюдение*** *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, мультиформную эритему и буллезный дерматит. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* редко – атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (характерно для класса бисфосфонатов); очень редко при назначении ибандроновой кислоты отмечался остеонекроз челюсти (см. раздел «Особые указания»). *Нарушения со стороны органа зрения:* 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. *Нарушения со стороны иммунной системы:* очень редко – реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек; при лечении ибандроновой кислотой были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом; аллергические реакции, в частности, обострение бронхиальной астмы.	боль. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – повышение температуры тела, астения, периферические отеки, жажда, гриппоподобный синдром; нечасто – гипотермия. *Изменения лабораторных показателей*: часто – повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина; нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы в крови, снижение массы тела. *Травмы, интоксикации и осложнения процедур*: нечасто – повреждение, боль в месте инъекции. ***Пострегистрационное наблюдение*** *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*: тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, мультиформную эритему и буллезный дерматит. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* редко – атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (характерно для класса бисфосфонатов); очень редко при назначении ибандроновой кислоты отмечался остеонекроз челюсти и других челюстно-лицевых областей, включая наружный слуховой канал (см. раздел «Особые указания»). *Нарушения со стороны органа зрения*: 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. *Нарушения со стороны иммунной системы:* очень редко – реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек; при лечении ибандроновой кислотой были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом; аллергические реакции, в частности, обострение бронхиальной астмы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм.	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* бронхоспазм.
Особые указания Бондронат® не следует применять у детей из-за отсутствия клинического опыта. До начала терапии препаратом Бондронат® следует скорректировать гипокальциемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Если пациент получает с пищей недостаточно кальция и витамина Д, то следует дополнительно принимать их в виде пищевых добавок. Возможно развитие гипокальциемии. В таком случае пациентам следует проводить соответствующую коррекцию уровня кальция в сыворотке. Препарат для парентерального применения вводят только внутривенно. Следует избегать случайного внутриартериального введения препарата или попадания в окружающие ткани, что может привести к их повреждению. В клинических плацебо контролируемых рандомизированных исследованиях при участии пациентов с метастатическим поражением костей при раке молочной железы данные о нарушении функции почек при длительном приеме препарата Бондронат® отсутствуют. Несмотря на это, в соответствии с клинической оценкой каждого пациента, следует контролировать функцию почек, содержание сывороточного кальция, фосфора и магния во время лечения. Следует избегать гипергидратации у больных с риском развития сердечной недостаточности. У пациентов, получавших лечение ибандроновой кислотой для внутривенного введения, были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом. Во время внутривенного введения препа-	**Особые указания** Бондронат® не следует применять у детей из-за отсутствия клинического опыта. До начала терапии препаратом Бондронат® следует скорректировать гипокальциемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Если пациент получает с пищей недостаточно кальция и витамина Д, то следует дополнительно принимать их в виде пищевых добавок. Возможно развитие гипокальциемии. В таком случае пациентам следует проводить соответствующую коррекцию уровня кальция в сыворотке. Препарат для парентерального применения вводят только внутривенно. Следует избегать случайного внутриартериального введения препарата или попадания в окружающие ткани, что может привести к их повреждению. В клинических плацебо контролируемых рандомизированных исследованиях при участии пациентов с метастатическим поражением костей при раке молочной железы данные о нарушении функции почек при длительном приеме препарата Бондронат® отсутствуют. Несмотря на это, в соответствии с клинической оценкой каждого пациента, следует контролировать функцию почек, содержание сывороточного кальция, фосфора и магния во время лечения. Следует избегать гипергидратации у больных с риском развития сердечной недостаточности. У пациентов, получавших лечение ибандроновой кислотой для внутривенного введения, были зарегистрированы случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом. Во время внутривенного введения препа-

рата Бондронат® следует проводить мониторинг состояния пациента, а также обеспечить доступность соответствующей медицинской помощи. При выявлении анафилактической или другой тяжелой реакции гиперчувствительности/ аллергической реакции необходимо немедленно прервать инфузию и начать соответствующее лечение. При назначении бисфосфонатов редко отмечались случаи развития 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 рака, сопутствующую терапию (химиотерапию, лучевую терапию, кортикостероиды) и другие нарушения (анемию, коагулопатию, инфекцию, заболевания зубов). Большинство 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 риск возникновения остеонекроза отмена бисфосфонатов у пациентов при необходимости проведения стоматологических процедур. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.	рата Бондронат® следует проводить мониторинг состояния пациента, а также обеспечить доступность соответствующей медицинской помощи. При выявлении анафилактической или другой тяжелой реакции гиперчувствительности/ аллергической реакции необходимо немедленно прервать инфузию и начать соответствующее лечение. При назначении бисфосфонатов редко отмечались случаи развития 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 рака, сопутствующую терапию (химиотерапию, включая ингибиторы ангиогенеза, лучевую терапию, кортикостероиды) и другие нарушения (анемию, коагулопатию, инфекцию, заболевания зубов). Большинство 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 риск возникновения остеонекроза отмена бисфосфонатов у пациентов при необходимости проведения стоматологических процедур. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза. У пациентов, получающих терапию бисфосфонатами, включая ибандроновую кислоту, отмечались случаи развития остеонекроза других челюстно-лицевых областей, в том числе наружного слухового канала. Дополнительные факторы риска могут включать повторяющиеся мелкие травмы (например, регулярное использование ватных палочек). Факторы

	риска развития остеонекроза совпадали с таковыми при остеонекрозе челюсти. Пациентов, получающих бисфосфонаты и имеющих нарушения со стороны органа слуха, включая хронические ушные инфекции, следует мониторировать на предмет развития остеонекроза.
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 надмыщелкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходит спонтанно или в результате небольших травм. За недели или месяцы до возникновения завершенного 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 на фоне приема бисфосфонатов. 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.	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 надмыщелкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходит спонтанно или в результате небольших травм. За недели или месяцы до возникновения завершенного 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 на фоне приема бисфосфонатов. 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 и обеспечения качества ЛС