МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000836-220716
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

БОНДРОНАТ®
наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг
лекарственная форма, дозировка

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

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 220716 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 пероральном приеме препарата Бондронат® в дозе 50 мг ежедневно с целью лечения метастатического поражения костей наблюдались следующие нежелательные реакции. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – анемия. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – гипокальциемия. *Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто – парестезия, дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений). *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – эзофагит, боли в животе, диспепсия, тошнота; нечасто – кровотечение, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, дисфагия, сухость слизистой оболочки полости рта. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – кожный зуд. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – азотемия (уре-	**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 пероральном приеме препарата Бондронат® в дозе 50 мг ежедневно с целью лечения метастатического поражения костей наблюдались следующие нежелательные реакции. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – анемия. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто – гипокальциемия. *Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто – парестезия, дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений). *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – эзофагит, боли в животе, диспепсия, тошнота; нечасто – кровотечение, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, дисфагия, сухость слизистой оболочки полости рта. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – кожный зуд. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – азотемия (уре-

мия). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – астения; нечасто – боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, недомогание, боли. *Изменение лабораторных показателей:* нечасто – повышение концентрации паратиреоидного гормона в крови. ***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. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* бронхоспазм.	мия). *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – астения; нечасто – боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, недомогание, боли. *Изменение лабораторных показателей:* нечасто – повышение концентрации паратиреоидного гормона в крови. ***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.
Особые указания Бондронат® не следует применять у детей из-за отсутствия клинического опыта. До начала терапии препаратом Бондро-	**Особые указания** Бондронат® не следует применять у детей из-за отсутствия клинического опыта. До начала терапии препаратом Бондро-

нат® 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 концентрации кальция в сыворотке. 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 Бондронат® 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. Врачи должны быть особенно внимательны к любым признакам или симптомам,	нат® 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 концентрации кальция в сыворотке. 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 Бондронат® 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. 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 Бондронат® 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 (нестероидные противовоспалительные препараты) ассоциируется с раздражением желудочно-кишечного тракта, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП с пероральным приемом препарата Бондронат®. 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. 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	указывающим на возможные реакции со стороны пищевода, а пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекратить прием препарата Бондронат® 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 (нестероидные противовоспалительные препараты) ассоциируется с раздражением желудочно-кишечного тракта, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП с пероральным приемом препарата Бондронат®. 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. 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

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.	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.	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	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.	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