

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Бонвива® (Bonviva®)

НД РБ

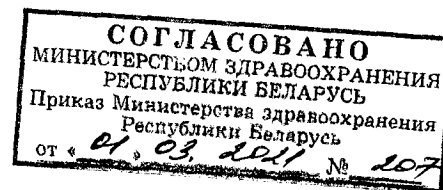
6044 - 2017

Название лекарственного средства

Бонвива®

Международное непатентованное название

Ибандроновая кислота (Ibandronic acid)

**Описание**

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета; на одной стороне таблетки гравировка «BNVA», на другой – «150».

Состав лекарственного средства

Одна таблетка содержит:

активное вещество: ибандроновая кислота – 150 мг (в виде ибандроната натрия моногидрата – 168.75 мг);

вспомогательные вещества: повидон К25 – 22.5 мг, лактозы моногидрат – 162.75 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60 мг, кросповидон – 22.5 мг, стеариновая кислота 95 – 9 мг, кремния диоксид коллоидный (безводный) – 4.5 мг;

вещества оболочки: смесь для нанесения оболочки (гипромеллоза, титана диоксид E171, тальк) – 12.75 мг, макрогол 6000 – 2.25 мг; допускается использование готовой смеси Опадрай (Opadry®) 00A28646 (гипромеллоза, титана диоксид, тальк).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению

Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе при повышенном риске переломов (см. раздел «Фармакокинетика»).

Было продемонстрировано снижение риска перелома позвоночника, влияние на риск переломов шейки бедренной кости не установлено.

Способ применения и дозировка**Дозирование**

Рекомендуемая доза – одна таблетка 150 мг, покрытая пленочной оболочкой, один раз в месяц. Таблетку рекомендуется принимать в один и тот же день каждого месяца.

Препарат Бонвива® следует принимать после ночного голодания (не раньше, чем через 6 часов после последнего приема пищи) и за один час до первого приема пищи или питья (не воды), любого другого лекарственного препарата, принимаемого внутрь, пищевой добавки, включая кальций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В случае пропуска приема препарата, пациенту рекомендуется принять одну таблетку Бонвива® 150 мг утром, если до следующего запланированного приема осталось более 7 дней. В дальнейшем необходимо придерживаться изначально запланированного графика приема.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Республики Беларусь

Bonviva f.c.t. IMPU v 4.0
0044 - 2017

Если последующий запланированный прием препарата должен состояться в течение 7 дней, то пациенту следует дождаться очередного приема и затем продолжить принимать одну таблетку один раз в месяц, как это было запланировано изначально.

Пациенты не должны принимать две таблетки в течение одной и той же недели.

Пациенты дополнительно должны принимать кальций и/или витамин D в случае, если их потребление с пищей является недостаточным (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Оптимальная продолжительность лечения бисфосфонатами при остеопорозе не установлена. Потребность в продолжении лечения должна периодически пересматриваться, основываясь на пользе и потенциальном риске использования препарата Бонвива® для каждого отдельного пациента, особенно после 5 и более лет применения.

Особые популяции

Пациенты с почечной недостаточностью

Применение препарата Бонвива® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин вследствие ограниченного клинического опыта (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 мл/мин и выше) коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пожилые пациенты (>65 лет)

Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Отсутствует информация по применению препарата Бонвива® у детей до 18 лет, в данной популяции препарат Бонвива® не исследовался (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Способ применения

Для применения внутрь

- Таблетки следует проглатывать целиком, запивая полным стаканом воды (180–240 мл), пациент должен принимать таблетки сидя или стоя в вертикальном положении. Нельзя использовать воду с большой концентрацией кальция. Если имеется подозрение на высокий уровень кальция в водопроводной воде (жесткая вода), то рекомендуется использовать бутилированную воду с низким содержанием минеральных веществ.
- После приема препарата Бонвива® пациенты не должны ложиться в течение 1 часа.
- Таблетки Бонвива® нужно запивать только водой.
- Нельзя разжевывать или рассасывать таблетку из-за потенциальной возможности образования орофарингеальных изъязвлений.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или любым компонентам препарата, которые перечислены в разделе «Состав».
- Гипокальциемия.
- Аномалии пищевода с нарушением опорожнения пищевода, такие как стриктура или ахалазия.

6044 - 2017

- Невозможность стоять или сидеть прямо в течение не менее 60 минут.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Меры предосторожности

Гипокальциемия

Имеющуюся гипокальциемию следует откорректировать до начала терапии препаратом Бонвива®. Необходимо также устранить другие нарушения со стороны костного и минерального метаболизма. Всем пациентам необходимо обеспечить адекватное потребление кальция и витамина D.

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, диагностированный пищевод Баррета, дисфагия, другие заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язвы).

Сообщалось о неблагоприятных реакциях, таких как эзофагит, пищеводные язвы и эрозия пищевода, в некоторых случаях протекавших в тяжелой форме и требовавших госпитализации, редко с кровотечением или сужением канала пищевода или прободением, в отношении пациентов, которые получили лечение пероральными бисфосфонатами.

Риск проявления тяжелых неблагоприятных эффектов со стороны пищевода возрастает у пациентов, не соблюдающих рекомендаций по дозированию лекарства или продолжающих перорально принимать бисфосфонаты даже после появления симптомов раздражения пищевода. Пациенты должны обращать особое внимание на рекомендации по дозированию и соблюдать их (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

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, появления или усилении изжоги.

Хотя не наблюдалось повышенного риска при проведении контролируемых клинических исследований, были опубликованы постмаркетинговые отчеты о выявлении язв желудка и двенадцатиперстной кишки при пероральном применении бисфосфонатов, некоторые из них протекали в тяжелой форме и с осложнениями.

Так как применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и бисфосфонатов может сопровождаться раздражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, следует соблюдать осторожность при их одновременном применении.

Остеонекроз челюсти

На постмаркетинговой стадии очень редко сообщалось о случаях остеонекроза челюсти (ОНЧ) у пациентов, принимающих препарат Бонвива® по поводу остеопороза (см. раздел «Побочное действие»).

Начало лечения или нового курса терапии должно быть отложено у пациентов с незажившими открытыми очагами поражения мягких тканей ротовой полости.

Пациентам с сопутствующими факторами риска рекомендуется прохождение обследования полости рта и зубов с проведением профилактического лечения, а также оценка соотношения пользы и риска терапии в каждом индивидуальном случае перед началом терапии препаратом Бовива®.

При оценке риска развития остеонекроза челюсти (ОНЧ) должны быть приняты во внимание следующие факторы:

- активность лекарственного препарата, который препятствует костной резорбции (повышенный риск для сильнодействующих субстанций), способ применения (риск повышается при парентеральном введении), а также кумулятивная доза препарата для лечения костной резорбции.
- рак, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатия, инфекция), курение.
- сопутствующая терапия: применение кортикостероидов, химиотерапия, использование ингибиторов ангиогенеза, лучевая терапия в области головы или шеи.
- низкий уровень гигиены полости рта, пародонтоз, плохая припасовка стоматологических имплантов, стоматологические заболевания в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры, например, удаление зуба.

Всем пациентам рекомендуется поддерживать надлежащий уровень гигиены ротовой полости, проходить периодические стоматологические осмотры и незамедлительно сообщать о любых симптомах со стороны ротовой полости, таких как подвижность зубов, боль и припухлость, незаживающие очаги или выделения во время приема препарата Бовива®. Во время проведения терапии инвазивные стоматологические процедуры проводятся лишь после тщательной оценки. Следует избегать проведения инвазивных стоматологических процедур непосредственно перед приемом препарата Бовива®.

Лечащим врачом в тесном сотрудничестве со стоматологом или челюстно-лицевым хирургом, компетентными в сфере остеонекроза челюсти (ОНЧ), должен быть разработан план ведения пациентов, у которых развился остеонекроз челюсти (ОНЧ). Должно быть рассмотрено временное прекращение приема препарата Бовива® до улучшения состояния пациента, а также уменьшение сопутствующих факторов риска при возможности.

Остеонекроз наружного слухового прохода

При приеме бисфосфонатов сообщалось о случаях остеонекроза наружного слухового прохода, в основном на фоне длительной терапии. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового прохода включают применение стероидов и химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекции или травмы. Возможность развития остеонекроза наружного слухового прохода следует учитывать у получающих бисфосфонаты пациентов с нарушениями со стороны органа слуха, включая хронические ушные инфекции.

Атипичные переломы бедра

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получавших длительное лечение остеопороза. Данные поперечные и короткие косые переломы могут быть локализованы по всей длине бедренной кости от малого вертела до надмышечкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходит спонтанно или в результате небольших

6044 - 2017



травм. За недели или месяцы до возникновения ~~периода 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 переломом бедренной кости. Отмечена замедленная консолидация данных 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.

Почечная недостаточность

В связи с ограниченностью клинического опыта препарат Бонвива® не рекомендуется принимать пациентам с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин (см. раздел «Фармакокинетика»).

Непереносимость галактозы

Данное лекарственное средство содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать это лекарственное средство.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие лекарственного средства с пищей

Биодоступность ибандроновой кислоты обычно снижается при пероральном приеме с пищей. В частности, продукты, содержащие кальций, включая молоко, и другие мультивалентные катионы (такие как алюминий, магний, железо) вероятно, снижают абсорбцию препарата Бонвива®, что соответствует данным доклинических исследований. Таким образом, пациентам следует воздержаться от приема пищи в течение ночи (не менее 6 часов), прежде чем принять препарат Бонвива® и не принимать пищу еще в течение 1 часа после приема этого лекарства (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метаболические взаимодействия считаются маловероятными, так как ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов P450 печени человека и не индуцирует систему цитохрома P450 у крыс (см. раздел «Фармакокинетика»). Выведение ибандроновой кислоты осуществляется только почками и биотрансформации она не подвергается.

Кальциевые пищевые добавки, антациды и некоторые пероральные лекарственные средства, содержащие мультивалентные катионы

Кальциевые пищевые добавки, антациды и некоторые пероральные лекарственные средства, содержащие мультивалентные катионы (такие как алюминий, магний, железо), вероятно, нарушают всасывание препарата Бонвива®. Следовательно, пациенты не должны принимать другие пероральные лекарственные средства в течение не менее 6 часов до и в течение 1 часа после приема препарата Бонвива®.

Ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Поскольку прием ацетилсалициловой кислоты, НПВС и бисфосфонатов ассоциирован с раздражением слизистой желудочно-кишечного тракта, при совместном применении этих лекарственных средств следует соблюдать осторожность (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

H₂ блокаторы или ингибиторы протонного насоса

В исследовании VM16549 при участии более 1500 пациентов проводилось сравнение режимов дозирования ибандроновой кислоты (ежедневно и один раз в месяц); из них 14% и 18 % испытуемых также принимали блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонного насоса. Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ при применении разных режимов дозирования (Бонвива® 150 мг 1 раз в месяц и 2.5 мг ежедневно) была одинаковой.

В исследованиях с участием здоровых мужчин добровольцев и женщин в постменопаузе, ранитидин в/в увеличивал биодоступность ибандроновой кислоты на 20%, вероятно, за счет уменьшения кислотности желудочного сока. Однако данное увеличение находится в границах нормальной вариабельности биодоступности ибандроновой кислоты. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими рН в желудке, не требуется.

Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Бонвива® показан к применению только у женщин в постменопаузальном периоде и не должен применяться у женщин с детородным потенциалом.

Не существует достаточных данных по применению ибандроновой кислоты у беременных женщин. Исследования на крысах показали некоторую репродуктивную токсичность (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Бонвива® нельзя использовать во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли ибандроновая кислота с грудным молоком женщины. Исследования на кормящих крысах показали присутствие низких концентраций ибандроновой кислоты в молоке после внутривенного введения.

Препарат Бонвива® нельзя применять во время кормления грудью.

Фертильность

Данные о воздействии ибандроновой кислоты на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях репродуктивной способности, проведенных на крысах, получавших препарат перорально, показано снижение фертильности. В исследованиях на крысах с внутривенным способом введения, ибандроновая кислота уменьшала детородную способность при применении ее в высоких суточных дозах (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

6044 - 2017

На основании фармакодинамического и фармакокинетического профиля и зарегистрированных нежелательных реакций считается, что препарат Бонвива® не оказывает или оказывает незначительное воздействие на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Побочное действие

Краткое изложение профиля безопасности

Наиболее серьезными зарегистрированными нежелательными реакциями являются анафилактическая реакция/шок, атипичные переломы бедра, остеонекроз челюсти и воспалительные заболевания глаз (см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» и раздел «Меры предосторожности»).

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются артралгия и гриппоподобный синдром, которые наблюдаются обычно после приема первой дозы и характеризуются слабой или умеренной степенью интенсивности, небольшой продолжительностью и разрешаются при продолжении лечения без дополнительных мер (см. подраздел «Гриппоподобный синдром»).

Нежелательные реакции, представленные в табличной форме

В Таблице 1 представлен полный перечень установленных нежелательных реакций. Безопасность ежедневного перорального приема ибандроновой кислоты в дозе 2.5 мг оценивалась у 1251 пациентки в рамках четырех плацебо контролируемых клинических исследований. Большинство пациенток, участвовавших в этих исследованиях, ранее принимало участие в базовом 3-х летнем исследовании MF4411.

В базовом двухгодичном исследовании у женщин в постменопаузальном периоде с остеопорозом (BM 16549) общие профили безопасности применения препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц и ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно были схожи. Соотношение пациентов, у которых проявилась какая-либо нежелательная реакция, составило 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 не приводили к отмене препарата.

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов (согласно Медицинскому словарю нормативно-правовой деятельности MedDRA) и частотой развития. Классификация нежелательных реакций по частоте их развития: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10\ 000$), неизвестно (не может быть оценено исходя из доступных данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные у женщин в постменопаузальном периоде при применении препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц или ибандроной кислоты 2.5 мг ежедневно, в клинических исследованиях III фазы BM16550 и MF 4411, а также в постмаркетинговом периоде.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ОХРАНА
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

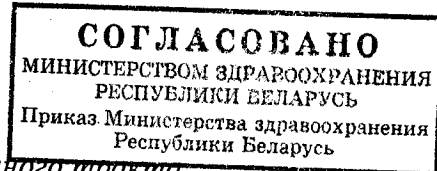
Класс систем органов	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие
Нарушения со стороны иммунной системы		Обострение бронхиальной астмы	Реакция повышенной чувствительности	Анафилактическая реакция/шок*†
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение		
Нарушения со стороны органа зрения			Воспалительные заболевания глаз*†	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*	Эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, диспепсия, диарея, боли в животе, тошнота	Эзофагит, включая пищеводные язвы или стриктуры и дисфагию, рвота, метеоризм	Дуоденит	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь		Ангионевротический отек, отек лица, крапивница	Синдром Стивенса-Джонсона†, полиморфная эритема†, буллезный дерматит†
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия, миалгия, скелетно-мышечные боли, спазмы мышц, скелетно-мышечная тугоподвижность	Боль в спине	Атипичные подвертельные и диафизарные бедренные переломы†	Остеонекроз челюсти*† остеонекроз наружного слухового прохода (нежелательная реакция на препараты из класса бисфосфонатов)†
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Гриппоподобный синдром*	Утомляемость		

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

6044 - 2017

*см. информацию ниже

†выявлено в постмаркетинговом периоде.



Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

В клиническом исследовании 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 по частоте нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме препарата Бонвива® в режимах дозирования 2.5 мг ежедневно и 150 мг один раз в месяц.

Гриппоподобный синдром

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

Остеонекроз челюсти

О случаях остеонекроза челюсти (ОНЧ) в основном сообщалось у пациентов, страдающих раком, которые принимали лекарственные препараты, препятствующие костной резорбции, такие как ибандроновая кислота (см. раздел «Меры предосторожности»). О случаях остеонекроза челюсти (ОНЧ) сообщалось на постмаркетинговой стадии мониторинга ибандроновой кислоты.

Воспалительные заболевания глаз

О случаях воспалительных заболеваний глаз, таких как эписклерит, склерит и увеит сообщалось в связи с применением ибандроновой кислоты. В некоторых случаях, несмотря на проводимое лечение, выздоровление наступало только после отмены ибандроновой кислотой.

Анафилактическая реакция/шок

Случаи анафилактических реакций/шока, в том числе с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов при проведении лечения ибандроновой кислотой внутривенно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение информации о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственное средство в пострегистрационный период является важным. Это дает возможность непрерывно мониторировать соотношение пользы/риска для лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

Передозировка

Нет конкретной информации по лечению передозировки препаратом Бонвива®.

Однако, основываясь на имеющейся информации о лекарственных средствах данного класса, передозировка при использовании пероральной формы может привести к нежелательным реакциям со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (таким как расстройства желудка, диспепсия, эзофагит, гастрит или язва) или к гипокальциемии. Для связывания препарата Бонвива® следует применять молоко или антациды, а

любые другие нежелательные реакции подлежат симптоматическому лечению. Из-за риска раздражения пищевода рвоту вызывать не следует, пациент должен оставаться в вертикальном положении.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты.

Код АТХ [M05BA06]

Механизм действия

Ибандроновая кислота является мощным бисфосфонатом, принадлежащим к группе азотсодержащих бисфосфонатов, который действует избирательно на костную ткань и специфически ингибирует активность остеокластов без прямого воздействия на образование кости. Это не нарушает пополнения пула остеокластов. Ибандроновая кислота приводит к прогрессивному увеличению костной массы и снижению частоты переломов посредством снижения усиленного ремоделирования кости у женщин в постменопаузе до уровня, характерного для предменопаузального периода.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамическое действие ибандроновой кислоты – это ингибирование костной резорбции. *In vivo* ибандроновая кислота предотвращает экспериментально индуцированное разрушение кости, которое вызвано прекращением функционирования половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей. У молодых крыс (быстро растущих) эндогенная костная резорбция также ингибируется, приводя к увеличению костной массы по сравнению с животными, которые не подвергались лечению.

На животных моделях доказано, что ибандроновая кислота является мощным ингибитором активности остеокластов. У растущих крыс не было обнаружено данных об ухудшении минерализации даже в дозах в 5000 раз больше дозы, необходимой для лечения остеопороза.

И ежедневное, и прерывистое (с продолжительными интервалами без применения лекарственного средства) долговременное введение препарата крысам, собакам и обезьянам было сопряжено с образованием новой структурированной костной массы и сохраненной или улучшенной механической прочностью даже при использовании доз в токсическом диапазоне. У человека эффективность ежедневного и прерывистого введения ибандроновой кислоты с интервалом времени без применения лекарственного средства длительностью 9-10 недель была подтверждена клиническим исследованием (MF 4411), в котором ибандроновая кислота продемонстрировала эффективность при переломах.

На животных моделях ибандроновая кислота вызывала биохимические изменения, указывающие на дозозависимое ингибирование резорбции кости, включая снижение биохимических маркеров распада коллагена кости в моче (таких как деоксипиридинолин и перекрестно сшитые N-телопептиды коллагена типа I (NTX)).

В исследовании биоэквивалентности 1-й фазы, проведенного при участии 72 женщин в постменопаузе, испытуемые получали перорально препарат Бонвива® 150 мг каждые 28 дней (всего 4 дозы). В этом исследовании было обнаружено, что уменьшение концентрации перекрестно сшитого C-телопептида коллагена I типа (CTX) в сыворотке крови

наблюдается уже в первые 24 часа после приема первой дозы (в среднем на 28%), а среднее максимальное снижение концентрации (на 69%) наблюдалось через 6 дней. После приема 3-й и 4-й доз среднее максимальное снижение концентрации через 6 дней после приема каждой дозы составляло 74%, а через 28 дней после приема 4-й дозы среднее снижение концентрации составляло 56%. После прекращения приема препарата супрессия биохимических маркеров костной резорбции кости прекращается.

Клиническая эффективность

Независимые факторы риска, например, низкая минеральная плотность кости, возраст, предшествующие переломы, семейный анамнез переломов, высокий уровень кальция в моче и низкий индекс массы тела должны использоваться для выявления женщин с повышенным риском переломов при остеопорозе.

Препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц

Минеральная плотность костной ткани (МПК)

Бонвива® 150 мг один раз в месяц продемонстрировала как минимум такую же эффективность, как и ибандроновая кислота 2.5 мг в день по увеличению МПК в результате проведения 2-х летнего, двойного слепого многоцентрового исследования (BM 16549) у женщин в постменопаузе с остеопорозом (исходный Т-критерий МПК поясничного отдела позвоночника ниже -2.5 SD). Это было продемонстрировано как при первичном анализе по истечении одного года, так и при подтверждающем анализе с конечной точкой 2 года (Таблица 2).

Таблица 2. Среднее относительное отклонение от исходной МПК поясничного отдела позвоночника, тазобедренного сустава, шейки бедра и вертела бедренной кости по истечении одного года (первичный анализ) и двух лет лечения (популяция для протокола) в исследовании BM 16550.

	Данные за один год исследования BM 16549		Данные за два года исследования BM 16549	
	Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно (N=318)	Бонвива® 150 мг один раз в месяц (N=320)	Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно (N=294)	Бонвива® 150 мг один раз в месяц (N=291)
Среднее относительное отклонение от исходного уровня % [95% ДИ]				
МПК поясничного отдела позвоночника L2-L4	3.9 [3.4 - 4.3]	4.9 [4.4 - 5.3]	5.0 [4.4 - 5.5]	6.6 [6.0 - 7.1]
МПК тазобедренного сустава	2.0 [1.7 - 2.3]	3.1 [2.8 - 3.4]	2.5 [2.1 - 2.9]	4.2 [3.8 - 4.5]
МПК шейки бедра	1.7 [1.3 - 2.1]	2.2 [1.9 - 2.6]	1.9 [1.4 - 2.4]	3.1 [2.7 - 3.6]
Вертел бедренной кости МПК	3.2 [2.8 - 3.7]	4.6 [4.2 - 5.1]	4.0 [3.5 - 4.5]	6.2 [5.7 - 6.7]

Кроме того, при проведении проспективного анализа было доказано, что Бонвива® при режиме дозирования 150 мг один раз в месяц превосходит препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно по степени увеличения МПК поясничных позвонков (на первом году исследования $p=0.002$ и на втором году исследования p менее 0,001).

После первого года исследования (первичный анализ) у 91.3% ($p=0.005$) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, по сравнению с 84,0% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, отмечалось увеличение МПК поясничных позвонков или сохранение ее исходного уровня. К концу второго года у 93.5% ($p=0.004$) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 86.4% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, наблюдался положительный ответ на терапию.

Относительно значений МПК бедра после первого года исследования (р < 0.001) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 76.7% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, наблюдалось увеличение МПК или сохранение ее исходного уровня. К концу второго года у 93.4% ($p < 0.001$) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 78.4% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно, отмечалось увеличение МПК бедра или сохранение ее исходного уровня.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУШЬ (Р <
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При использовании более строгого критерия, который включает в себя общую оценку МПК поясничных позвонков и бедра, к концу первого года исследования положительный ответ наблюдался у 83.9% ($p < 0.001$) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 65.7% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно. К концу второго года - у 87.1% ($p < 0.001$) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг один раз в месяц, и у 70.5% пациентов, получавших препарат Бонвива® 2.5 мг ежедневно.

Биохимические маркеры костного ремоделирования

Клинически значимое снижение концентрации сывороточного СТХ получено через 3, 6, 12 и 24 месяца терапии. Через год терапии препаратом Бонвива® 150 мг один раз в месяц (первичный анализ) среднее снижение составляло 76%, а при приеме препарата в дозе 2.5 мг ежедневно – 67%. К концу второго года исследования при приеме препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц среднее снижение составляло 68%, а при приеме в дозе 2.5 мг ежедневно – 62%.

При исследовании в течение одного года 83.5% ($p=0,006$) пациентов, получавших препарат Бонвива® 150 мг раз в месяц, и 73.9 % пациентов, получавших ибандроновую кислоту 2.5 мг ежедневно, были отмечены как ответившие (определены как снижение ≥ 50 % от исходного уровня). При двухлетнем исследовании 78.7 % ($p=0,002$) и 65.6 % пациентов были идентифицированы как ответившие при дозе 150 мг ежемесячно и 2.5 мг ежедневно, соответственно.

В исследовании VM16549 было показано, что назначения препарата Бонвива® 150 мг один раз в месяц и 2.5 мг ежедневно относительно уменьшения риска переломов характеризуются, по меньшей мере, сходной эффективностью.

Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно.

В начальном трехлетнем, рандомизированном, двойном слепом исследовании переломов с выделением группы плацебо (MF 4411), было продемонстрировано статистически значимое и с медицинской точки зрения значительное снижение частоты развития новых рентгенографических морфометрических и клинических переломов позвоночника (Таблица 3). При проведении этого исследования оценивались пероральный прием ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно и 20 мг по интермиттированной схеме в качестве исследовательского режима. Прием ибандроновой кислоты осуществлялся за 60

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

6044-2017

минут до первого дневного приема пищи или питья (период голодания после дозы). В исследование привлекались женщины в возрасте между 55 и 80 годами с продолжительностью постменопаузы не менее 5 лет, у которых величина МПК поясничного отдела позвоночника составляла от -2 до -5 SD ниже предменопаузального среднего значения (Т-критерий) по меньшей мере в одном позвонке [L1-L4], и у которых было от одного до четырех серьезных переломов позвоночника. Все пациенты получали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D ежедневно. Эффективность оценивали у 2928 пациентов. Ежедневный прием ибандроновой кислоты 2.5 мг показал статистически значимое и с медицинской точки зрения значительное снижение частоты новых переломов позвоночника. Такой режим снизил частоту новых рентгенографических переломов позвоночника на 62% (p=0.0001) через 3 года исследования. Относительное снижение риска на 61% наблюдали через 2 года (p=0.0006). Не было достигнуто статистически значимой разницы после 1 года терапии (p=0.056). Во время проведения исследования эффективность по предотвращению переломов была стабильной. Снижения эффективности с течением времени не наблюдалось.

Частота клинических переломов позвоночника была также значительно, на 49%, снижена (p=0.011) по истечении трех лет (p=0.011). Выраженный эффект в отношении вертебральных переломов также был подтвержден статистически достоверным снижением потери роста по сравнению с плацебо (p<0.0001).

Таблица 3. Результаты проведенного трехлетнего исследования переломов MF 4411 (% , 95 % ДИ)

	Плацебо (N=974)	Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно. (N=977)
Относительное снижение риска Новые морфометрические переломы позвоночника		62% (40.9 - 75.1)
Частота новых морфометрических переломов позвоночника	9.56% (7,5 - 11,7)	4.68% (3.2 - 6.2)
Относительное снижение риска клинического перелома позвоночника		49% (14.03 - 69.49)
Частота клинического перелома позвоночника	5.33% (3.73 - 6.92)	2.75% (1.61-3.89)
МПК – среднее изменение относительно исходного уровня поясничного отдела за 3 года	1.26% (0.8-1.7)	6.54% (6.1-7.0)
МПК – среднее изменение относительно исходного уровня бедра в целом за 3 года	-0.69% (-1.0 - 0.4)	3.36% (3.0-3.7)

Эффективность лечения ибандроновой кислотой далее оценивали при проведении анализа субпопуляции пациентов, которые на исходном уровне имели МПК поясничного отдела с Т-критерием ниже -2.5. Снижение риска перелома позвоночника было сопоставимо со снижением риска во всей популяции.

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

НД РР
 Bonviva JSC/IMP/4.0

6044 - 2017

Таблица 4. Результаты проведения 3-летнего исследования переломов MF 4411 (% , 95 % ДИ) для пациентов с МПК поясничного отдела с Т-критерием ниже -2,5 на исходном уровне.

	Плацебо (N=587)	Ибандроновая кислота 2.5 мг ежедневно. (N=575)
Относительное снижение риска Новые морфометрические переломы позвоночника		59% (34.5-74.3)
Частота новых морфометрических переломов позвоночника	12.54% (9.53- 15.55)	5.36% (3.31-7.41)
Относительное снижение риска клинического перелома позвоночника		50% (9.49-71.91)
Частота клинического перелома позвоночника	6.97% (4.67-9.27)	3.57% (1.89-5.24)
МПК – среднее изменение относительно исходного уровня поясничного отдела за 3 года	1.13% (0.6-1.7)	7.01% (6.5-7.6)
МПК – среднее изменение относительно исходного уровня бедра в целом за 3 года	-0.70% (-1.1-0.2)	3.59% (3.1-4.1)

У всей популяции пациентов при проведении исследования MF4411 достоверного снижения риска внепозвоночных переломов не наблюдалось, однако при анализе субпопуляции пациентов высокого риска (МПК шейки бедра с Т-критерием < -3.0) ежедневный прием ибандроновой кислоты был эффективным. Снижение риска внепозвоночных переломов в этой популяции пациентов составило 69%.

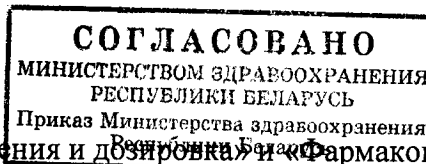
Ежедневный прием ибандроновой кислоты в дозе 2.5 мг приводит к прогрессивному повышению МПК в вертебральном и невертебральном отделах костной системы.

Увеличение значения МПК поясничного отдела в трехлетнем исследовании по сравнению с плацебо составило 5.3% и 6.5% при сопоставлении с исходным уровнем. Увеличение МПК бедренной кости по сравнению с исходным уровнем составило 2.8% для шейки бедра, 3.4% для бедра в целом и 5.5% для вертела бедренной кости. Биохимические маркеры ремоделирования кости (такие как СТХ мочи и остеокальцин сыворотки) продемонстрировали ожидаемый уровень супрессии до предменопаузальных уровней и достигли максимума в течение 3-6 месяцев.

Клинически значимое снижение биохимических маркеров резорбции кости на 50% наблюдалось через месяц после начала лечения ибандроновой кислотой 2.5 мг.

После прекращения лечения происходит возврат к патологическому уровню повышенной резорбции кости до лечения, связанного с постменопаузальным остеопорозом.

Гистологический анализ биопсий костной ткани через два и три года лечения женщин в постменопаузе показал нормальную костную структуру и отсутствие признаков дефекта минерализации.



6044 - 2017

Дети (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»)

Препарат Бонвива® не исследовался у детей, следовательно, никаких данных об эффективности или безопасности для этой популяции пациентов не имеется.

Фармакокинетические свойства

Основные фармакологические эффекты ибандроновой кислоты на костную ткань не связаны напрямую с фактическими концентрациями в плазме, как было продемонстрировано в различных исследованиях на животных и человеке.

Всасывание

Всасывание ибандроновой кислоты в верхних отделах желудочно-кишечного тракта после перорального приема происходит быстро, а концентрации в плазме увеличиваются пропорционально дозе до 50 мг при пероральном приеме, и в большей степени, чем пропорционально принимаемой дозе, при дальнейшем увеличении дозы. Максимальные концентрации в плазме были достигнуты в течение 0.5-2 часов (в среднем 1 час) натощак, а абсолютная биодоступность составила около 0.6%. Степень всасывания ухудшается при одновременном приеме препарата с пищей или напитками (не воды). Биодоступность ибандроновой кислоты снижается почти на 90% при приеме ее во время стандартного завтрака по сравнению с приемом натощак. Не наблюдается значительного снижения биодоступности, если ибандроновая кислота принимается за 60 минут до первого дневного приема пищи. Биодоступность и МПК снижаются, если прием пищи или питья происходит ранее, чем через 60 минут после предшествовавшего приема ибандроновой кислоты.

Распределение

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается с костной тканью или выводится с мочой. У человека фактический конечный объем распределения составляет не менее 90 литров, а количество лекарственного средства, достигающего костной ткани составляет около 40-50% от циркулирующего в крови. Степень связывания с белками плазмы человека приблизительно составляет 85-87% (определено *in vitro* при терапевтических концентрациях) и, таким образом, существует низкая вероятность лекарственного взаимодействия вследствие вытеснения.

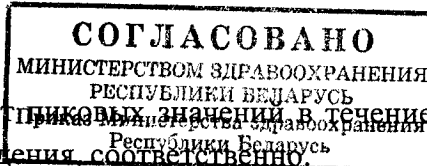
Метаболизм

Нет данных относительно того, что ибандроновая кислота метаболизируется у животных или человека.

Выведение

Всосавшаяся часть ибандроновой кислоты перемещается из крови в костную ткань (около 40-50% у женщин в постменопаузе), а остаток выводится в неизменном виде через почки. Невсосавшаяся часть ибандроновой кислоты выводится в неизменном виде с фекалиями.

Диапазон наблюдаемых периодов полувыведения является широким, фактический конечный период полувыведения находится в пределах 10-72 часов. Так как рассчитанные величины в основном зависят от продолжительности исследования, использованной дозы и чувствительности анализа, то истинный конечный период полувыведения значительно больше, как и у других бисфосфонатов. Ранние плазменные концентрации



Bonviva f.c.t. IMPU v 4.0

НД РБ

3 и 8 часов после

6044 - 2017

снижаются быстро, достигая 10% от исходных значений в течение 3 и 8 часов после внутривенного или перорального введения, соответственно.

Общий клиренс ибандроновой кислоты низкий, со средними значениями в диапазоне 84-160 мл/мин. На почечный клиренс (около 60 мл/мин у здоровых женщин в постменопаузе) приходится 50-60% общего клиренса и зависит от клиренса креатинина. Считается, что разница между фактическим общим и почечным клиренсом отражает степень поглощения костью.

По-видимому, секреторный путь не включает известные кислотные или основные транспортные системы, участвующие в выведении других активных веществ. Кроме того, ибандроновая кислота не ингибирует основные человеческие печеночные изоферменты P450 и не индуцирует систему печеночного цитохрома P450 у крыс.

Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

Пол

Биодоступность и фармакокинетика ибандроновой кислоты одинакова у мужчин и женщин.

Раса

Нет никаких данных, свидетельствующих о каких-либо клинически значимых межэтнических различиях у азиатов и представителей европеоидной расы при распределении ибандроновой кислоты. Данные относительно пациентов африканского происхождения ограничены.

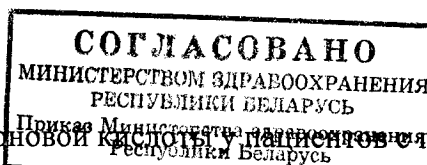
Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс ибандроновой кислоты у пациентов с различной степенью почечной недостаточности линейно зависит от клиренса креатинина (КК).

Не требуется регулирования дозы пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью (КК равен или больше 30 мл/мин), как было показано в исследовании ВМ 16549 у большинства пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (КК меньше 30 мл/мин.), которые получали ежедневно внутрь 10 мг ибандроновой кислоты в течение 21 дня, имели в 2-3 раза более высокую концентрацию в плазме, чем пациенты с нормальной функцией почек, а общий клиренс ибандроновой кислоты был равен 44 мл/мин. После внутривенного введения 0.5 мг ибандроновой кислоты общий, почечный и непочечный клиренс снизился на 67%, 77% и 50%, соответственно, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, но ухудшения переносимости, связанной с увеличением концентрации, отмечено не было. Из-за ограниченного клинического опыта введение препарата Бонвива® не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности»). Фармакокинетика ибандроновой кислоты у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получавших иное лечение, чем гемодиализ, не оценивалась. Фармакокинетика ибандроновой кислоты у этих пациентов неизвестна. В связи с ограниченностью доступных данных ибандроновая кислота не должна применяться при подобных обстоятельствах.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозировка»)



Данных о фармакокинетики ибандроновой кислоты у пациентов с печеночной недостаточностью нет. Печень не играет значительной роли в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, а выводится почками и абсорбируется в костной ткани. Следовательно, регулирование дозы не является необходимым для пациентов с печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты (см. раздел «Способ применения и дозировка»)

При проведении многомерного анализа было выявлено, что возраст не является независимым фактором любых исследуемых фармакокинетических параметров. Так как почечная функция снижается с возрастом, то это единственный фактор, который следует принимать во внимание (см. раздел о почечной недостаточности).

Дети (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакодинамика»)

В этой возрастной группе данных по использованию препарата Бонвива® не имеется.

Доклинические данные по безопасности

Токсические эффекты, например, признаки повреждения почек, наблюдали у собак только в концентрациях, значительно превышающих максимальные дозы у человека, что указывает на малую клиническую значимость.

Мутагенность/Канцерогенность:

Указаний на канцерогенный потенциал получено не было. Тесты на генотоксичность не выявили данных о генетической активности ибандроновой кислоты.

Репродуктивная токсичность:

Не было получено данных о прямом токсическом или тератогенном эффекте на плод перорального приема ибандроновой кислоты у крыс и кроликов, а также не было выявлено нежелательного воздействия на развитие F1 потомства крыс при использовании доз как минимум в 35 раз превышающих экспозицию у человека. Проведение репродуктивных исследований на крысах выявило влияние перорального приема на фертильность в виде возросших потерь предимплантации при уровнях доз 1 мг/кг/день и выше. При проведении репродуктивных исследований на крысах внутривенное введение ибандроновой кислоты снизило количество спермы в дозах 0.3 и 1 мг/кг/день и снизило фертильность у самцов в дозе 1 мг/кг/день и у самок в дозе 1.2 мг/кг/день. Прочие нежелательные реакции ибандроновой кислоты при проведении исследований репродуктивной токсичности на крысах были такими же, как и у всех бисфосфонатов, как класса. Они включают снижение количества участков имплантации, нарушение течения естественных родов (дистоция) и увеличение числа отклонений развития внутренних органов (лоханочно-мочеточниковый синдром).

Несовместимость

Не установлено.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

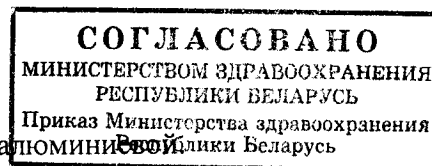
Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

По 1 таблетке в блистер из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминий. Блистер вместе с инструкцией по применению, а также информацией для пациента (с напоминанием о периодичности и дате приема препарата, самоклеющимся стикером для календаря и пр.) помещают в картонную пачку.

**Условия отпуска**

По рецепту.

Специальные меры при уничтожении

Любое неиспользованное лекарственное средство или отходы следует уничтожать в соответствии с местными требованиями. Попадание фармацевтических средств в окружающую среду должно быть минимизировано.

Информация о производителе (заявителе)

Владелец Регистрационного удостоверения

Атнахс Фарма ЮК Лимитед, Великобритания

Atnahs Pharma UK Limited, Sovereign House, Miles Gray Road, Basildon, Essex SS14 3FR, United Kingdom.

Производитель

Пенн Фармасьютикал Сервисиз Лтд, Великобритания

Penn Pharmaceutical Services Ltd, Units 23-24 Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, Gwent NP22 3AA, United Kingdom

6044 - 2017

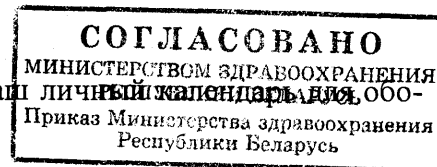
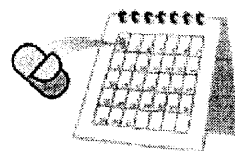
Прием таблетки Бонвива®

Прием таблетки Бонвива® - один раз в месяц.

Выберите день, который легко запомнить:

- определенная дата (например, первое число каждого месяца);
- определенный день (например, первое воскресенье каждого месяца).

После приема таблетки, сразу поместите наклейку на Ваш личный календарь для обозначения даты приема.

**Наклейки для Вашего личного календаря**

Одна таблетка в месяц



Одна таблетка в месяц



Одна таблетка в месяц



Важная информация: необходимо принимать таблетку один раз в месяц.

Вовремя обратитесь к Вашему врачу за новым рецептом.