Бонефос



Код АТХ:

- M05BA02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Клодроновая кислота

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, светло-желтого цвета, с маркировкой "BONEFOS"; содержимое капсул - частично гранулированный порошок белого цвета.

	1 капс.
динатрия клодроната тетрагидрат	500 мг,
что соответствует содержанию динатрия клодроната безводного	400 мг

Вспомогательные вещества: кальция стеарат - 2.85 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 2.85 мг, лактозы моногидрат - 41.5 мг, тальк - 22.8 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.
100 шт. - флаконы пластмассовые (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, с риской на одной из сторон; методом надавливания слева от риски нанесено "L", справа от риски - "134"; на изломе - однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой того же цвета.

	1 таб.
динатрия клодроната тетрагидрат	1000 мг,

что соответствует содержанию динатрия клодроната безводного	800 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силицинизированная (целлюлоза микрокристаллическая 98%, кремний коллоидный безводный 2%) - 165 мг, кроскармеллоза натрия - 22 мг, стеариновая кислота - 15 мг, магния стеарат - 8 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый (поливиниловый спирт, частично гидролизованный 40%, титана диоксид 25%, макрогол 3350 20.2%, тальк 14.8%).

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для в/в введения прозрачный, бесцветный, без видимых частиц.

	1 мл	**1 амп.**
динатрия клодроната тетрагидрат	75 мг	375 мг,
что соответствует содержанию динатрия клодроната безводного	60 мг	300 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид - до pH 5, вода д/и - до 1 мл.

5 мл - ампулы стеклянные (5) - вкладыши из картона (1) - коробки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ингибитор костной резорбции, бисфосфонат. Клодроновая кислота относится к группе бисфосфонатов и является аналогом естественного пирофосфата. Бисфосфонаты обладают высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Основным механизмом действия клодроновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани.

Способность клодроновой кислоты ингибировать резорбцию костной ткани у людей была подтверждена в процессе гистологических, кинетических и биохимических исследований. Тем не менее, точные механизмы этого процесса до конца не изучены.

Клодроновая кислота подавляет активность остеокластов, уменьшая концентрацию кальция в сыворотке крови, а также выделение кальция и гидроксипролина с мочой.

In vitro бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформацию в гидроксиапатит, задерживают агрегацию кристаллов апатитов в более крупные кристаллы и замедляют растворение этих кристаллов.

При применении клодроновой кислоты в монотерапии в дозах, достаточных для ингибирования резорбции костной ткани, влияния на нормальную минерализацию кости у человека не наблюдалось. У больных раком молочной железы и множественной миеломой отмечалось снижение вероятности переломов костей.

Клодроновая кислота снижает частоту развития метастазов в кости при первичном раке молочной железы. У больных с операбельным раком молочной железы для профилактики метастазов в кости также отмечалось снижение смертности.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание клодроновой кислоты из ЖКТ происходит быстро и составляет приблизительно 2%. После приема внутрь однократной дозы C_{max} препарата в сыворотке крови достигается через 30 мин. Благодаря выраженному сродству клодроновой кислоты к кальцию и другим двухвалентным катионам, всасывание клодроновой кислоты значительно снижается при приеме препарата с пищей или лекарственными средствами, содержащими двухвалентные катионы. При приеме клодроновой кислоты внутрь за 1 ч до приема пищи относительная биодоступность составляет 91%, за 30 мин – 69% соответственно (снижение биодоступности при этом статистически не значимо). Существенные колебания показателей всасываемости клодроновой кислоты из ЖКТ также наблюдаются, как среди различных пациентов, так и у одного и того же пациента. Несмотря на значительные колебания показателей всасывания у одного и того же пациента, количество получаемой в ходе длительного лечения клодроновой кислоты остается постоянным.

Распределение

Связывание клодроновой кислоты с белками плазмы крови низкое. V_d - 20-50 л.

Выведение

Выведение клодроновой кислоты из сыворотки крови характеризуется двумя фазами: фазой распределения с $T_{1/2}$ около 2 ч и фазой элиминации, протекающей очень медленно, поскольку клодроновая кислота прочно связывается с костной тканью. Клодроновая кислота выводится из организма главным образом почками. Около 80% определяется в моче в течение нескольких дней после приема препарата. Клодроновая кислота, связанная с костной тканью (около 20% всосавшейся дозы), выводится из организма более медленно. Почечный клиренс составляет приблизительно 75% от плазменного клиренса.

Четкая связь между концентрацией клодроновой кислоты в плазме крови и терапевтическим эффектом или побочными реакциями отсутствует.

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

Фармакокинетический профиль препарата не зависит от возраста, метаболизма препарата или функциональных нарушений, за исключением почечной недостаточности, вызывающей снижение почечного клиренса клодроновой кислоты.

Показания к применению:

— остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости;

— миеломная болезнь (множественная миелома);

— гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

Относится к болезням:

- Миелома
- Опухоли

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации;

— сопутствующая терапия другими бисфосфонатами;

— тяжелая (терминальная) почечная недостаточность (КК менее 10 мл/мин);

— детский возраст (в связи с отсутствием клинического опыта);

— повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью* следует применять Бонефос у пациентов с нарушением функции почек.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают внутрь и в/в в виде инфузий.

Капсулы по 400 мг следует глотать, не разжевывая.

Таблетки по 800 мг можно разделить на две части, однако обе части следует принять одновременно. Не следует измельчать или растворять таблетки перед приемом.

Суточную дозу 1600 мг (2 таб.) рекомендуется принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата больной должен в течение часа воздерживаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

При превышении суточной дозы 1600 мг ее принимают в два приема. Первую дозу нужно принять, как рекомендовано выше. Вторую дозу следует принять в промежутке между приемами пищи, через 2 ч после или за 1 ч до еды, питья (кроме обыкновенной воды) или приема внутрь каких бы то ни было других лекарственных средств.

Препарат Бонефос нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие

двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Для приготовления раствора для инфузии необходимую дозу растворяют в 500 мл 0.9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы.

До и во время лечения следует обеспечить достаточное поступление жидкости больному, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными новообразованиями

Препарат назначают по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч (не менее) ежедневно (не более 7 дней подряд) до достижения нормальной концентрации кальция в сыворотке крови (что обычно происходит в течение 5 дней) или 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч однократно. При необходимости инфузию можно повторить или назначить Бонефос внутрь. При развитии гипокальциемии рекомендуется кратковременный перерыв в лечении.

Если в/в введение невозможно, то Бонефос назначают внутрь в начальной дозе 2400-3200 мг ежедневно. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение, при снижении содержания кальция в крови до нормального уровня дозу постепенно сокращают до 1600 мг.

Остеолитические изменения костей, обусловленные злокачественными опухолями без гиперкальциемии

Дозу в каждом случае определяют индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 1600 мг/сут. По клиническим показаниям она может быть увеличена, максимально - до 3200 мг/сут.

Пациенты с почечной недостаточностью

Клодроновая кислота выводится главным образом почками. Поэтому при лечение пациентов с почечной недостаточностью требуется осторожность. Препарат не следует назначать внутрь в дозах, превышающих 1600 мг/сут в течение длительного времени.

Дозу препарата Бонефос следует уменьшать в соответствии со следующими рекомендациями:

Степень почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
Легкая	50-80	1600 мг/сут (уменьшение дозы не рекомендуется)
Умеренная	30-50	1200 мг/сут
Тяжелая	10-30	800 мг/сут
Тяжелая (терминальная)	<10	Применение препарата Бонефос противопоказано

Пациенты пожилого возраста

Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов. В клинических испытаниях, в которых принимали участие **пациенты старше 65 лет**, не было отмечено побочных эффектов, специфичных для данной группы пациентов.

Побочное действие:

Наиболее частым побочным эффектом является диарея, которая обычно проявляется в легкой форме и наблюдается чаще всего при применении препарата в высоких дозах. Подобные реакции могут наблюдаться как при приеме препарата внутрь, так и при его в/в введении, хотя частота их возникновения может отличаться.

Данные представлены на основе классификации систем органов по MedDRA (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности). Во внимание должны быть приняты ранее известные побочные эффекты и другие состояния, связанные с применением препарата Бонефос. Частота возникновения побочных эффектов определена как: часто >1% и < 10% (1/100 назначений), редко >0.01% и < 0.1% (1/10 000 назначений).

Со стороны метаболизма: часто - бессимптомная гипокальциемия; редко - гипокальциемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями; повышение концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке (связанное со снижением уровня кальция в сыворотке), повышение концентрации ЩФ в сыворотке (у пациентов с метастазами уровень ЩФ также может повышаться из-за наличия метастазов в печени и костях).

Со стороны пищеварительной системы: часто и обычно в легкой форме - диарея, тошнота, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение трансаминаз обычно в пределах нормы; редко - повышение трансаминаз в 2 раза, по сравнению с нормой, без нарушения функции печени.

Со стороны кожи и ее придатков: редко - реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в виде кожных реакций.

Побочные реакции, о которых сообщалось в рамках постмаркетингового применения препарата.

Со стороны дыхательной системы: у пациентов с бронхиальной астмой, с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте в анамнезе наблюдались нарушения функции дыхания, бронхоспазм.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина сыворотки и протеинурия), тяжелая почечная недостаточность, особенно после быстрого в/в введения клодроновой кислоты в высоких дозах. Единичные случаи почечной недостаточности, в т.ч. с летальным исходом, особенно при одновременном применении с НПВС, наиболее часто - с диклофенаком.

Со стороны костно-мышечной системы: единичные сообщения о развитии остеонекроза челюсти, главным образом у пациентов, которые получали предшествующую терапию аминобисфосфонатами, такими как золедроновая кислота и памидроновая кислота. Сообщалось о случаях возникновения сильной боли в костях, суставах и/или мышцах, у пациентов, принимавших препарат Бонефос. Однако такие сообщения были нечастыми, и по данным рандомизированных клинических исследований не обнаружено различия в частоте встречаемости этих явлений у пациентов, принимавших препарат Бонефос, и у пациентов из группы плацебо. Подобные симптомы развивались через несколько дней или несколько месяцев после начала приема препарата Бонефос.

Передозировка:

Симптомы: при в/в введении клодроновой кислоты в высоких дозах сообщалось об увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови и нарушение функции почек.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и содержание кальция в сыворотке крови.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота через плацентарный барьер у человека, а также может ли препарат вызывать повреждение плода или влиять на репродуктивную функцию человека. Установлено, что клодроновая кислота проникает через плацентарный барьер у животных.

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота в грудное молоко.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Одновременное применение с другими бисфосфонатами противопоказано.

Имеются данные о связи между приемом клодроновой кислоты и нарушением работы почек при одновременном назначении НПВС, чаще всего диклофенака.

Вследствие большой вероятности развития гипокальциемии, следует соблюдать осторожность при назначении клодроновой кислоты вместе с аминогликозидами.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина фосфата вместе с клодроновой кислотой приводит к увеличению концентрации эстрамустина фосфата в сыворотке крови до 80%.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина вместе с клодроновой кислотой, приводит к увеличению концентрации эстрамустина в сыворотке крови до 80%. Клодроновая кислота образует с двухвалентными катионами (например, Ca^{2+} и Fe^{2+}) плохо растворимые комплексы, поэтому таблетки препарата Бонефос не рекомендуется принимать одновременно с пищевыми продуктами или лекарствами, содержащими двухвалентные катионы (например, антацидами или препаратами железа), что может привести к снижению биодоступности клодроновой кислоты.

Фармацевтическое взаимодействие

Совместимость концентрата для инфузионного раствора с другими препаратами или растворами для инъекций не исследовалась. Препарат следует разбавлять и вводить только в соответствии с указанными рекомендациями.

Особые указания и меры предосторожности:

До и во время проведения терапии препаратом Бонефос необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови. Это особенно важно при назначении препарата Бонефос в виде в/в инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.

В/в введение препарата Бонефос в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, может вызвать тяжелые повреждения почек, особенно при слишком высокой скорости инфузий.

Имеются сообщения о развитии остеонекроза челюсти, обычно связанного с экстракцией зуба и/или с местной инфекцией (в т.ч. остеомиелит) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую и в/в и пероральное применение бисфосфонатов.

Следует обсудить необходимость проведения профилактической санации зубов перед терапией бисфосфонатами у пациентов с наличием факторов риска (например, рак, химиотерапия, лучевая терапия, прием кортикостероидов, плохая гигиена полости рта); следует избегать инвазивных стоматологических вмешательств у пациентов, получающих бисфосфонаты.

Совместимость концентрата для инфузионного раствора с другими препаратами или растворами для инъекций не исследовалась. Препарат следует разбавлять и вводить только в соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе "Режим дозирования."

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не изучено.

При нарушениях функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью препарат не следует назначать внутрь в дозах, превышающих 1.6 г/сут, в течение длительного времени.

При в/в введении дозы должны быть снижены в соответствии со следующими рекомендациями:

Степень почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин)	Сокращение дозы (%)
Легкая	50-80	на 25 %
Умеренная	12-50	на 25-50 %
Тяжелая	< 12	на 50 %

Применение в детском возрасте

Противопоказано: детский возраст (в связи с отсутствием клинического опыта).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности концентрата для приготовления раствора для в/в введения - 3 года; для таблеток и капсул - 5 лет.

Приготовленный раствор для инфузии можно хранить не более 24 ч при температуре от 2° до 8°C.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Bonefos