Бонвива



Код АТХ:

- M05BA06

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ибандроновая кислота

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатые, на одной стороне гравировка "BNVA", на другой - "150"; длина - 13.9-14.4 мм, ширина - 6.9-7.4 мм, высота - 4.8-5.8 мм.

	1 таб.
натрия ибандроната моногидрат	168.75 мг,
что соответствует содержанию ибандроновой кислоты	150 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.

Состав оболочки: смесь для нанесения оболочки (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), тальк) - 12.75 мг, макрогол 6000 - 2.25 мг; допускается использование готовой смеси Опадрай (Opadry) 00А28646 (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), тальк).

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
3 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ибандроновая кислота - высокоактивный азотсодержащий бисфосфонат, ингибитор костной резорбции и активности остеокластов. Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную прекращением функции половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей in vivo. В исследованиях на молодых (быстрорастущих) крысах ибандроновая кислота также ингибировала эндогенную костную резорбцию, что приводило к увеличению костной массы по сравнению с животными контрольной группы. В экспериментальных моделях на

животных было подтверждено, что ибандроновая кислота является мощным ингибитором активности остеокластов и не нарушает минерализацию костей даже при назначении в дозах, более чем в 5000 раз превышающих дозы для лечения остеопороза.

При длительном применении ибандроновой кислоты в двух различных режимах дозирования (ежедневный или интермиттирующий прием препарата с длительным периодом без лечения) в исследованиях у крыс, собак и обезьян наблюдалось образование новой нормальной костной ткани и/или увеличение механической прочности даже при применении доз, превышающих терапевтические, включая дозы токсического диапазона. Эффективность применения препарата Бонвива в обоих режимах была подтверждена в клиническом исследовании MF4411 - ежедневный прием 2.5 мг или интермиттирующий прием 20 мг препарата с периодом 9-10 недель без лечения приводил к уменьшению частоты возникновения переломов.

У женщин в постменопаузе пероральный прием препарата Бонвива (и ежедневный, и интермиттирующий прием препарата с периодом 9-10 недель без лечения) приводил к биохимическим изменениям, характерным для дозозависимого ингибирования костной резорбции, в т.ч. к снижению концентрации биохимических маркеров расщепления костного коллагена (деоксипиридинолина и перекрестно сшитых C- и N-телопептидов коллагена I типа) в моче.

После прекращения лечения происходит возвращение к прежнему, отмечавшемуся до лечения, повышенному уровню костной резорбции, характерному для постменопаузного остеопороза.

Гистологический анализ костных биоптатов, взятых у женщин в постменопаузе на втором и третьем году лечения, показал наличие нормальной костной ткани, а также отсутствие дефектов минерализации.

В исследовании биоэквивалентности 1-й фазы, проводимого 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 ч 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%. При прекращении приема препарата после 4-й дозы концентрация биохимических маркеров показывала прекращение ингибирующего действия препарата в отношении костной резорбции.

Ибандроновая кислота не влияет на процесс пополнения пула остеокластов. Селективное действие ибандроновой кислоты на костную ткань обусловлено ее высоким сродством к гидроксиапатиту, составляющему минеральный матрикс кости.

Ибандроновая кислота тормозит костную резорбцию и не оказывает прямого влияния на формирование костной ткани. У женщин в постменопаузе снижает повышенную скорость обновления костной ткани до уровня репродуктивного возраста, что приводит к прогрессирующему увеличению костной массы. Ежедневный или интермиттирующий прием ибандроновой кислоты приводит к снижению костной резорбции, что демонстрируется снижением концентрации биохимических маркеров костного ремоделирования в моче и сыворотке крови, увеличением минеральной плотности кости (МПК) и снижением частоты переломов.

Высокая активность и широта терапевтического диапазона обеспечивают возможность гибкого режима дозирования в сравнительно низких дозах и интермиттирующего применения препарата с длительным периодом без лечения.

Минеральная плотность кости (МПК)

В 2-летнем двойном слепом многоцентровом исследовании (BM16549) при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом (МПК поясничных позвонков: исходно T-критерий ниже -2.5 SD), на основании увеличения показателей МПК было показано, что назначение препарата Бонвива в дозе 150 мг 1 раз в месяц характеризуется, по меньшей мере, такой же эффективностью, как и прием препарата в дозе 2.5 мг ежедневно.

Данные, полученные при проведении первичного анализа после первого года исследования, были подтверждены при проведении последующего анализа после второго года исследования.

Таблица. Среднее увеличение МПК поясничных позвонков, бедра, шейки бедра и вертела по сравнению с исходными значениями, полученными после первого (первичный анализ) и второго года ("por-protocol population" - лица, выполнившие условия протокола и завершившие исследование) исследования BM16549.

Среднее увеличение МПК по сравнению с исходными значениями % (доверительный интервал /ДИ/ 95%)	**Первый год исследования BM16549 Бонвива 150 мг 1 раз в месяц (N=320)**	**Первый год исследования BM16549 Бонвива 2.5 мг ежедневно (N=318)**	**Второй год исследования BM16549 Бонвива 150 мг 1 раз в месяц (N=291)**	**Второй год исследования BM16549 Бонвива 2.5 мг ежедневно (N=294)**
МПК поясничных позвонков L2-L4	на 4.9% (ДИ 4.4, 5.3)	на 3.9% (ДИ 3.4, 4.3)	на 6.6% (ДИ 6.0, 7.1)	на 5.0% (ДИ 4.4, 5.5)

МПК бедра	на 3.1% (ДИ 2.8, 3.4)	на 2.0% (ДИ 1.7, 2.3)	на 4.2% (ДИ 3.8, 4.5)	на 2.5% (ДИ 2.1, 2.9)
МПК шейки бедра	на 2.2% (ДИ 1.9, 2.6)	на 1.7% (ДИ 1.3, 2.1)	на 3.1% (ДИ 2.7, 3.6)	на 1.9% (ДИ 1.4, 2.4)
МПК вертела	на 4.6% (ДИ 4.2, 5.1)	на 3.2% (ДИ 2.8, 3.7)	на 6.2% (ДИ 5.7, 6.7)	на 4.0% (ДИ 3.5, 4.5)

Кроме того, при проведении проспективного анализа было доказано, что Бонвива при режиме дозирования 150 мг 1 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 <0.001).

После первого года исследования (первичный анализ) у 91.3% (p=0.005) пациентов, получавших препарат Бонвива 150 мг 1 раз в месяц, по сравнению с 84% 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, получающих препарат Бонвива 150 мг 1 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 у 90% (p<0.001) пациентов, получающих препарат Бонвива 150 мг 1 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, получающих препарат Бонвива 150 мг 1 раз в месяц, и у 78.4% пациентов, получавших препарат Бонвива 2.5 мг ежедневно, отмечалось увеличение МПК бедра или сохранение ее исходного уровня.

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, получающих препарат Бонвива 150 мг 1 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, получающих препарат Бонвива 150 мг 1 раз в месяц, и у 70.5% пациентов, получавших препарат Бонвива 2.5 мг ежедневно.

Биохимические маркеры костной резорбции

Клинически значимое снижение концентрации сывороточного CTX получено через 3, 6, 12 и 24 месяца терапии. Через год терапии препаратом Бонвива 150 мг 1 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 1 раз в месяц среднее снижение составляло 68%, а при приеме в дозе 2.5 мг ежедневно - 62%.

Снижение концентрации CTX более 50% по сравнению с исходным значением отмечено у 83.5% (p=0.006) пациенток, получавших препарат Бонвива 150 мг 1 раз в месяц, и у 73.9% пациенток, получавших препарат Бонвива 2.5 мг ежедневно, в течение первого года исследования. К концу второго года положительный ответ на терапию наблюдался у 78.7% (p=0.002) пациенток, получающих препарат Бонвива 150 мг 1 раз в месяц, и у 65.6% пациенток, получавших препарат Бонвива 2.5 мг ежедневно.

В исследовании BM16549 было показано, что назначения препарата Бонвива 150 мг 1 раз в месяц и 2.5 мг ежедневно относительно уменьшения риска переломов характеризуются, по меньшей мере, сходной эффективностью.

Доклинические данные по безопасности

В исследованиях на животных токсический эффект наблюдался только при экспозиции препарата, существенно превышающей максимальную экспозицию препарата у человека, и поэтому представляется мало значимым для клинического использования препарата.

Данных, указывающих на возможную канцерогенную и генотоксичную активность, не выявлено.

Фармакокинетика

Не выявлено прямой зависимости эффективности ибандроновой кислоты от концентрации вещества в плазме крови.

Концентрация в плазме крови дозозависимо увеличивается при увеличении дозы от 500 мкг до 6 мг.

Всасывание

После приема внутрь ибандроновая кислота быстро всасывается из верхних отделов ЖКТ. Концентрация в плазме крови дозозависимо увеличивается при увеличении дозы до 50 мг и значительно больше - при дальнейшем повышении дозы. T_{max} составляет 0.5-2 ч (медиана - 1 ч) после приема натощак, абсолютная биодоступность 0.6%. Одновременный прием пищи или напитков (кроме чистой воды) снижает биодоступность ибандроновой кислоты на 90%. При приеме ибандроновой кислоты за 60 мин до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается. Прием пищи или жидкости менее чем через 60 мин после ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность и вызываемое увеличение МПК.

Распределение

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. 40-50% от количества препарата, циркулирующего в крови, хорошо проникает в костную ткань и

накапливается в ней. Кажущийся конечный V_d составляет90 л. Связывание с белками плазмы - 85-87%.

Метаболизм

Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется нет.

Ибандронат не ингибирует ферменты 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 системы цитохрома P450.

Выведение

40-50% всосавшейся в кровоток перорально принятой дозы связывается в костях, а остальная часть выводится в неизмененном виде с мочой. Невсосавшийся препарат выводится в неизмененном виде с калом.

После в/в введения 40-50% дозы связывается в костях, остальная часть выводится в неизмененном виде с мочой.

Терминальный $T_{1/2}$ 10-72 ч. Концентрация препарата в крови снижается быстро и составляет 10% от максимальной через 8 ч после перорального приема и через 3 ч после в/в введения.

Общий клиренс ибандроновой кислоты 84-160 мл/мин. Почечный клиренс (60 мл/мин у здоровых женщин в менопаузе) составляет 50-60% общего клиренса и зависит от КК. Разница между общим и почечным клиренсом отражает захват вещества в костной ткани.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика ибандроновой кислоты не зависит от пола.

Не выявлено клинически значимых межрасовых различий распределения ибандроновой кислоты у лиц южно-европейской и азиатской расы. Относительно негроидной расы данных недостаточно.

У пациентов с нарушением функции почек почечный клиренс ибандроновой кислоты линейно зависит от КК. При нарушениях функции почек легкой или средней степени тяжести (КК ≥30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин), получавших препарат внутрь в дозе 10 мг в течение 21 дня, концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови в 2-3 раза выше, чем у людей с нормальной функцией почек (общий клиренс 129 мл/мин). При тяжелом нарушении функции почек общий клиренс ибандроновой кислоты снижается до 44 мл/мин. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин), получавших препарат в дозе 0.5 мг в/в, общий, почечный и непочечный клиренсы ибандроновой кислоты снижались на 67%, 77% и 50%, соответственно. Однако увеличение системной концентрации не ухудшает переносимость препарата.

Данные о фармакокинетике ибандроновой кислоты у больных с нарушением функции печени отсутствуют. Печень не играет существенной роли в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, а выводится почками и путем захвата в костной ткани. Поэтому для больных с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Т.к. в терапевтических концентрациях ибандроновая кислота умеренно связывается с белками плазмы крови (85%), вероятно, что гипопротеинемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации свободного вещества в крови.

Изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста. Следует учитывать возможное снижение функции почек у пациентов пожилого возраста.

Показания к применению:

— постменопаузный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Относится к болезням:

- Остеопороз

Противопоказания:

— гипокальциемия (до начала применения препарата Бонвива, так же как при назначении всех бисфосфонатов, используемых для лечения остеопороза, следует устранить гипокальциемию);

— поражения пищевода, приводящие к задержке его опорожнения, такие как стриктура или ахалазия;

— неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин после приема препарата;

— наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);

— детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена);

— повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.

С *осторожностью:* активные патологические процессы, локализованные в верхних отделах ЖКТ (например, установленный пищевод Баррета, дисфагия, другие заболевания пищевода, гастрит, дуоденит или язвы).

Способ применения и дозы:

Препарат назначают внутрь по 150 мг (1 таб.) 1 раз/мес (желательно в один и тот же день каждого месяца), за 60 мин до первого в данный день приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды, в положении сидя или стоя. Не следует ложиться в течение 60 мин после приема препарата. Таблетки нельзя жевать или рассасывать из-за возможного изъязвления верхних отделов ЖКТ. Нельзя использовать минеральную воду с высоким содержанием кальция.

В случае пропуска планового приема следует принять 1 таб. препарата Бонвива, если до запланированного приема остается более 7 дней, и далее принимать препарат Бонвива 1 раз/мес в соответствии с установленным графиком. Если до следующего запланированного приема менее 7 дней, необходимо ждать до следующего по плану приема, и далее продолжить прием в соответствии с установленным графиком. Нельзя принимать более 1 таб. препарата Бонвива в неделю.

При **нарушении функции печени** коррекция дозы не требуется.

При **слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (КК ≥30 мл/мин)** коррекция дозы не требуется. При **КК < 30 мл/мин** прием препарата не рекомендуется, т.к. опыт клинического применения ограничен.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Побочное действие:

Оценка безопасности применения ибандроновой кислоты (2.5 мг ежедневно) проводилась в четырех плацебо контролируемых клинических исследованиях (N=1251). Большинство пациенток, участвующих в этих исследованиях, ранее принимало участие в основном 3-летнем исследовании MF4411. Общий профиль безопасности применения ибандроновой кислоты (2.5 мг ежедневно) во всех вышеперечисленных исследованиях был сходен с таковым при применении плацебо.

В 2-летнем исследовании (BM16549) при участии женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом, общий профиль безопасности применения препарата Бонвива 150 мг 1 раз в месяц был сходен с таковым при применении препарата Бонвива 2.5 мг ежедневно. Общая доля пациентов, у которых были выявлены нежелательные реакции, составляла 22.7% и 25% после года и 2-х лет приема препарата Бонвива 150 мг 1 раз в месяц, соответственно. В большинстве случаев нежелательные реакции были по интенсивности слабо или умеренно выражены и не приводили к отмене препарата. Самой частой нежелательной реакцией являлась артралгия.

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

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100) и редко (≥1/10 000 и <1/1000). В каждой подгруппе нежелательные реакции расположены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица. Нежелательные реакции, встречающиеся у женщин в постменопаузе на фоне приема препарата Бонвива 150 мг 1 раз в месяц или ибандроновой кислоты 2.5 мг ежедневно (данные 3-й фазы исследований BM16549 и MF4411).

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности
Со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение
Со стороны ЖКТ	Часто	Эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия, диарея, боль в животе, тошнота
	Нечасто	Эзофагит, включая изъязвление пищевода или стриктуры, дисфагия,

		рвота, метеоризм
	Редко	Дуоденит
Со стороны кожи	Часто	Сыпь
	Редко	Ангионевротический отек, отек лица, крапивница
Со стороны костно-мышечной системы	Часто	Артралгия, миалгия, костно-мышечные боли, мышечные спазмы, скелетно-мышечная скованность
	Нечасто	Боли в спине
Со стороны организма в целом	Часто	Гриппоподобный синдром
	Нечасто	Утомляемость

Преходящие гриппоподобные симптомы наблюдались обычно после приема первой дозы препарата Бонвива (150 мг 1 раз в месяц), характеризовались слабой или умеренной степенью интенсивности, небольшой продолжительностью и разрешались самостоятельно без коррекции терапии. Гриппоподобный синдром может включать острофазные реакции или симптомы, такие как миалгия, артралгия, лихорадка, озноб, утомляемость, тошнота, потеря аппетита или боли в костях.

В клинических исследованиях при участии пациентов с наличием в анамнезе заболеваний ЖКТ, включая пептическую язву без случаев недавнего кровотечения или госпитализации, а также пациентов с диспепсией или рефлюксом, получающих необходимую терапию, не было обнаружено различий во встречаемости нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме препарата Бонвива в различных режимах дозирования (2.5 мг ежедневно и 150 мг 1 раз в месяц).

В исследовании BM16549 после первого и второго года приема препарата Бонвива не было отмечено различий в лабораторных показателях в обеих группах с различными режимами дозирования (2.5 мг ежедневно и 150 мг 1 раз в месяц).

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей: очень редко при назначении ибандроновой кислоты отмечался остеонекроз челюсти.

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.

Передозировка:

Симптомы: возможны при приеме внутрь - диспепсия, изжога, эзофагит, гастрит, язва верхних отделов ЖКТ.

Лечение: специальная информация отсутствует. Для связывания ибандроновой кислоты применяют молоко или антациды. Из-за риска раздражения пищевода не следует вызывать рвоту, необходимо оставаться в выпрямленном положении стоя.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не следует применять препарат Бонвива во время беременности.

У крыс и кроликов, получавших ибандроновую кислоту перорально, не обнаружено признаков прямого эмбриотоксического или тератогенного действия; не обнаружено неблагоприятного влияния на развитие потомства у крыс F1. Неблагоприятные эффекты ибандроновой кислоты в исследованиях репродуктивной токсичности у крыс были такими же, как у всех бисфосфонатов - уменьшение количества эмбрионов, нарушение процесса родов (дистоция), увеличение частоты висцеральных аномалий (синдром сужения лоханочно-мочеточникового сегмента). Специальных исследований режима приема препарата 1 раз в месяц не проводилось.

Опыта клинического применения препарата Бонвива у беременных женщин нет.

Выводится с молоком у крыс. У лактирующих крыс при в/в введении ибандроната в дозах 0.08 мг/кг/сут наибольшая концентрация ибандроновой кислоты в грудном молоке наблюдалась в первые 2 ч после в/в введения и составляла 8.1 нг/мл. Через 24 ч концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови и молоке была одинаковой и соответствовала 5% от максимальной.

Неизвестно, выводится ли ибандроновая кислота с грудным молоком у женщин. Не следует применять препарат Бонвива в период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Продукты и пищевые добавки с кальцием, антациды и пероральные лекарственные препараты, содержащие кальций и другие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), в т.ч. молоко и твердая пища, могут нарушать всасывание препарата, поэтому их следует употреблять не ранее чем через 60 мин после приема внутрь препарата Бонвива.

В фармакокинетических исследованиях при участии женщин в постменопаузе было показано отсутствие какого-либо межлекарственного взаимодействия ибандроновой кислоты с тамоксифеном или гормонозаместительной терапией (эстроген). Также не было выявлено признаков межлекарственного взаимодействия при одновременном применении ибандроновой кислоты и мелфалана/преднизолона у пациентов с множественной миеломой.

Бисфосфонаты и НПВП могут вызывать раздражение слизистой оболочки ЖКТ. Следует проявлять особую осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива. В клиническом исследовании при участии женщин в постменопаузе с остеопорозом (BM16549) при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты или других НПВП и препарата Бонвива (2.5 мг ежедневно или 150 мг 1 раз в месяц) в течение 1 года частота побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ была одинаковой.

В исследованиях при участии здоровых добровольцев (мужчин) 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 пределах границ нормы биодоступности ибандроновой кислоты. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется.

Т.к. ибандроновая кислота не ингибирует основные изоферменты системы цитохрома P450, а в исследованиях на крысах было показано отсутствие ее индуцирующего влияния, то наличие клинически значимых межлекарственных взаимодействий маловероятно. В терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плаз мы крови, и поэтому маловероятно, что она будет вытеснять из участков связывания с белками другие лекарственные средства. Ибандроновая кислота выводится только через почки и не подвергается какой-либо биотрансформации. По-видимому, путь выведения ибандроновой кислоты не включает какие-либо транспортные системы, участвующие в выведении других препаратов.

В исследовании BM16549 при участии 1500 пациентов проводилось сравнение режимов дозирования ибандроновой кислоты (ежедневно и один раз в месяц); из них 14% испытуемых также принимали блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов или ингибиторы протонового насоса. Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ при разных режимах дозирования (Бонвива 150 мг 1 раз в месяц и 2.5 мг ежедневно) была одинаковой.

Особые указания и меры предосторожности:

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

До начала применения препарата Бонвива следует скорригировать гипокальциемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D.

Если пациент получает с пищей недостаточно кальция и витамина D, то следует дополнительно принимать их в виде пищевых добавок.

Применение пероральных бисфосфонатов может привести к местному раздражению слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. 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 ЖКТ (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 Бонвива и обратиться к врачу в случае появления у них дисфагии, боли при глотании или за грудиной, появлении или усилении изжоги.

При применении пероральных бисфосфонатов (пострегистрационное наблюдение) описаны отдельные случаи развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, иногда тяжелой и осложненной, хотя в клинических

исследованиях повышения риска данных заболеваний не наблюдалось.

Т.к. применение НПВП и бисфосфонатов может сопровождаться раздражением слизистой оболочки ЖКТ, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП с препаратом Бонвива.

При применении бисфосфонатов отмечены случаи остеонекроза челюсти. Большинство случаев зарегистрировано у онкологических пациентов во время стоматологических процедур, несколько случаев - у пациентов с постменопаузным остеопорозом или другими заболеваниями. Факторы риска развития остеонекроза челюсти включают установленный диагноз "рак", сопутствующую терапию (химиотерапию, лучевую терапию, кортикостероиды) и другие нарушения (анемию, коагулопатию, инфекцию, имеющиеся заболевания зубов). Большинство зарегистрированных случаев отмечено при в/в назначении бисфосфонатов, но отдельные случаи наблюдались у пациентов, получавших препараты внутрь.

Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бисфосфонатами может усилить проявления остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли отмена бисфосфонатов риск возникновения остеонекроза. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедра отмечены на фоне приема бисфосфонатов, в первую очередь у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза. 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 перелома бедра пациенты испытывают боль в бедре или в паховой области, которая часто сопровождается рентгенологическими признаками стрессового перелома. По причине того, что атипичные переломы часто являются двусторонними, необходимо контролировать состояние другого бедра у пациентов с диафизарным переломом бедренной кости. Отмечено плохое заживление атипичных переломов. При подозрении на наличие атипичного перелома и до получения результатов обследования следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии бисфосфонатами, исходя из оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае.

Следует проинформировать пациентов о необходимости сообщать о любой боли в бедре или в паховой области во время терапии бисфосфонатами. При наличии данных симптомов необходимо провести обследование для выявления неполного перелома бедра.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность у **детей и подростков до 18 лет** не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований о влиянии приема препарата Бонвива на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось. Препарат вызывает нежелательные явления, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

При нарушениях функции почек

Следует с осторожностью применять препарат при тяжелых нарушениях функции почек (КК<30 мл/мин).

При слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (КК>30 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

При КК<30 мл/мин решение о применении Бонвивы должно основываться на индивидуальной оценке соотношения риск-польза для конкретного пациента.

При нарушениях функции печени

При нарушение функции печени коррекции дозы не требуется.

Применение в пожилом возрасте

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность у **детей и подростков до 18 лет** не установлены.

Условия хранения:

Таблетки следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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