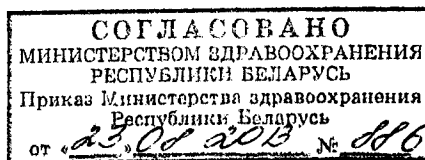


16.04.2013г



## Бонефос® (Bonafos®)

### Инструкция по применению лекарственного препарата

**Торговое название препарата:** Бонефос® (Bonafos®)

**Международное непатентованное название:** клодроновая кислота (clodronic acid)

**Лекарственные форма:**

- капсулы

**Состав**

1 капсула содержит

**Активное вещество:** 500,0 мг динатрия клодроната тетрагидрата (соответственно 400,0 мг динатрия клодроната безводного)

**Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат, тальк, кальция стеарат, коллоидная безводная двуокись кремния

В состав желатиновой капсулы входит: желатин твердый, титана двуокись(E171), железа оксид красный(E172), железа оксид желтый(E172)

**Описание**

• Капсулы по 400 мг: твердые желатиновые капсулы размером 1 светло-желтого цвета с маркировкой «BONAFOS». Содержимое капсул – белый, частично гранулированный порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства, влияющие на структуру и минерализацию костной ткани. Бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA02

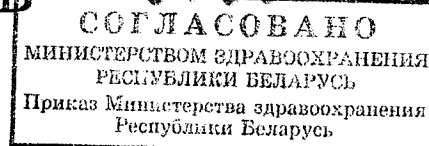
**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Клодроновая кислота относится к группе бисфосфонатов и является аналогом естественного пирофосфата. Бисфосфонаты обладают высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани.

Они ингибируют осаждение фосфата кальция *in vitro*, блокируя таким образом превращение в гидроксипатит, задерживая агрегацию кристаллов апатита в крупные кристаллы и ингибируя разложение данных кристаллов. Наиболее важным механизмом действия клодроната является его способность ингибировать остеокластическую резорбцию кости. Клодронат ингибирует индуцированную резорбцию кости несколькими способами. У взрослых особей крыс ингибирование резорбции кости посредством высокой дозы клодроната индуцирует расширение метафизов длинных костей.

У крыс после овариэктомии резорбция кости ингибируется после приема еженедельной дозы, равной 3 мг/кг, вводимой подкожно. Клодронат предотвращает снижение прочности костей при его приеме в фармакологических дозах. Фармакологическая эффективность клодроната была продемонстрирована на нескольких типах доклинических экспериментальных моделях остеопороза, включая остеопороз, индуцированный приемом эстрогенов. Был выявлен факт ингибирования клодронатом резорбции кости в зависимости от дозировки без нежелательного



эффекта на минерализацию костей или иные аспекты качества костей. Клодронат также ингибирует резорбцию в нефрогенной остеоодистрофии, индуцированной экспериментальным путем.

Способность клодроната ингибировать резорбцию кости у человека была выявлена в гистологических, кинетических и биохимических исследованиях. Однако точный механизм, вовлеченный в ингибирование резорбции кости, необходимо еще частично определить. Клодронат подавляет активность остеокластов, снижая таким образом уровень кальция в крови и выделение кальция и гидроксипролина с мочой. У женщин в пред- и постменопаузный период с раком молочной железы клодронат предотвращает ассоциированную потерю костной массы (разрежение кости) бедренной кости и поясничного отдела. Воздействия на нормальную минерализацию кости у человека не наблюдалось при приеме клодроната в дозах, ингибирующих резорбцию кости. У пациенток с раком молочной железы и множественной миеломой наблюдалось снижение риска переломов. Было выявлено, что клодронат снижает развитие метастазов в кости на начальной стадии рака молочной железы. В клинических исследованиях, целью которых было изучение профилактики метастазов в скелет у пациентов женского пола с первичным операбельным раком молочной железы, терапия клодронатом была также ассоциирована со снижением смертности.

### **Фармакокинетика**

#### **• Всасывание**

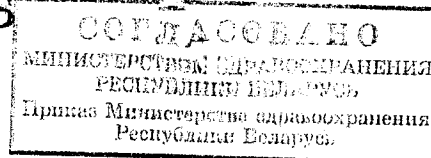
Как и все бисфосфонаты, клодронат обладает низкой степенью всасывания из желудочно-кишечного тракта (примерно 2%). После приема внутрь однократной дозы клодронат быстро всасывается, а максимальная концентрация его в сыворотке крови достигается через 30 мин. Благодаря выраженному сродству клодроната к кальцию и другим двухвалентным катионам всасывание значительно снижается при приеме препарата с пищей или лекарственными средствами, содержащими двухвалентные катионы. В одном исследовании, в котором клодронат назначался в качестве препарата сравнения за 2 часа до завтрака, было выявлено снижение биодоступности клодроната после 1 ч/0,5 ч в промежутке между приемом и завтраком. Однако такая разница не являлась статистически значимой (относительная биодоступность: 91 % – 69 %). Кроме того, наблюдаются существенные колебания в отношении всасывания клодроната из желудочно-кишечного тракта 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 получаемого в ходе длительного лечения клодроната остается постоянным.

#### **• Распределение и выделение**

Клодронат обладает низкой степенью связывания с белками плазмы крови. Объем его распределения составляет 20-50 л. Элиминация клодроната из сыворотки крови происходит в две четко различимые фазы: фаза распределения с периодом полувыведения, равным примерно 2 часа, и сравнительно медленная фаза элиминации по причине высокой степени связывания клодроната с костной тканью. Клодронат выводится главным образом почками; примерно 80% абсорбированного клодроната выводится в течение нескольких дней с мочой. Лекарственное вещество, которое связывается с костной тканью (примерно 20% принятой дозы) выводится из организма более медленно. Почечный клиренс составляет приблизительно 75% от плазменного клиренса.

#### **• Особые свойства во время применения**

По причине того, что клодронат оказывает воздействие на костную ткань, четкая связь между концентрацией клодроната в плазме или крови, с одной стороны, и терапевтическим эффектом или побочными реакциями, с другой стороны, отсутствует. Фармакокинетический профиль



препарата не зависит от возраста, метаболизма препарата или функциональных нарушений, за исключением почечной недостаточности, вызывающей снижение почечного клиренса клодроната.

## 5.2 Доклинические данные по безопасности

- Острая токсичность

Исследования однократных доз у мышей и крыс выявили следующие значения LD50:

Пероральный прием	Внутривенный прием
> 3600 мг/кг (мыши) 2200 мг/кг (крысы)	160 мг/кг (мыши) 120 мг/кг (крысы)

Клинические показатели острой токсичности у мышей и крыс включали в себя снижение моторной активности, конвульсии, бессознательное состояние и диспноэ. Внутривенное введение дозы, равной 240 мг/кг, у карликовых свиней вызвало токсический эффект после двух-трех инфузий.

### Системная переносимость

Исследования хронической токсичности длительностью 2 недель – 12 месяцев проводились на крысах и мышах. После рассмотрения результатов всех исследований они в совокупности выявили низкий уровень смертности. Суточные дозы, равные 140 и 160 мг/кг, оказались смертельными для крыс через 1-7 дней. У карликовых свиней суточные дозы 80 мг/кг, вводимые внутривенно, спровоцировали рвоту, генерализованную слабость и смертельный исход через 7-13 дней. Прием суточных однократных доз, равных 100-480 мг/кг у крыс и 800 мг/кг у карликовых свиней, не выявили смертности, связанной с исследуемым веществом.

Клодронат оказывал воздействие на следующие органы при проведении исследований токсичности (наблюдаемые изменения приведены в круглых скобках): кости (склероз вследствие фармакологического эффекта клодроната), желудочно-кишечный тракт (раздражение), кровь (лимфопения, воздействие на гемостаз), почки (дилатированные трубочки, протеинурия) и печень (повышение сывороточной трансаминазы).

### Токсичность для воспроизводства

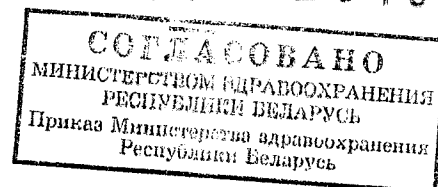
Исследования на животных показывают, что клодронат не оказывает фетотоксического эффекта, однако при приеме больших доз сокращает мужскую плодовитость. Изменения костей были выявлены после схемы лечения в виде подкожного введения клодроната на протяжении одного месяца у новорожденных детенышей крыс; такой эффект проявлялся в сочетании с фармакологическим эффектом клодроната.

### Генотоксический потенциал, канцерогенность

Указания на то, что клодронат обладает генотоксическим потенциалом, отсутствуют. Во время проведения исследований на крысах и мышах канцерогенного эффекта выявлено не было.

## Показания

- Лечение гиперкальциемии и остеолитических метастазов злокачественных опухолей в кости



### Противопоказания

- в случае выявленной гиперчувствительности к бисфосфонатам или иным вспомогательным веществам препарата Бонефос® 400 мг;
- в случае нарушения функции почек, исключая кратковременное применение в контексте чисто функционального нарушения почечного клиренса вследствие гиперкальциемии;
- в случае острого воспаления желудочно-кишечного тракта тяжелой степени;
- в случае одновременного приема иных бисфосфонатов;
- во время беременности и в период кормления грудью.

### Применение с осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Бонефос у больных с нарушением функции почек.

### Способ применения и дозы, длительность приема

Бонефос® 400 мг следует глотать целиком, не разжевывая.

Поскольку клодронат выводится главным образом почками, во время всего периода лечения необходимо пить достаточное количество жидкости.

Однократная суточная доза составляет четыре капсулы (= 1 600 мг натрия клодроната). При превышении суточной дозы 1600 мг ее принимают в два отдельных однократных приема каждый день.

Однократную дозу или начальную дозу следует принимать утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата пациенты должны в течение часа воздерживаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств. При необходимости приема второй суточной дозы ее следует принимать в промежутке между приемами пищи более чем через два часа после или за один час до еды, питья (кроме обыкновенной воды) или приема каких-либо других лекарственных средств.

Клодронат нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы.

### Дозировка:

#### Взрослые:

- При лечении гиперкальциемии

Если повышенная концентрация кальция требует перорального приема, рекомендуется принимать первоначально более высокую дозу, равную шести капсулам (= 2 400 мг натрия клодроната) или восьми капсулам (= 3 200 мг натрия клодроната) как две отдельные однократные дозы в сутки. Далее, в зависимости от реакции пациента на лечение, дозу постепенно уменьшают до одного однократного приема в сутки четырех капсул (= 1 600 мг натрия клодроната); целью терапии является поддержание концентрации кальция в сыворотке крови на нормальном уровне как можно дольше.

- При лечении остеолита

Для лечения остеолита, обусловленного опухолью, без повышения концентрации кальция необходимо принимать одну стандартную дозу, состоящую из однократного приема четырех капсул (= 1 600 мг натрия клодроната). Доза может быть увеличена на основании клинических показаний. Однако суточная доза не должна превышать восемь капсул (= 3 200 мг натрия клодроната).

В случае возникновения гиперкальциемии дозу препарата Бонефос® 400 мг, капсулы, необходимо уменьшить в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Независимо от вышеуказанных рекомендаций по дозировке поддерживающие дозы должны подбираться индивидуально на основании тяжести течения заболевания.

**Дети:**

Соответствующие данные в отношении применения лекарственного средства у детей отсутствуют.

**Пожилые пациенты:**

Особой корректировки дозы для пожилых пациентов не требуется. О побочных явлениях, характерных для данной группы пациентов, в клинических испытаниях, в которых принимали участие пациенты в возрасте 65 лет и старше, не сообщалось.

**Пациенты с почечной недостаточностью:**

Клодронат главным образом выводится почками. Препарат Бонефос® 400 мг, капсулы в твердой оболочке, следует с особой осторожностью принимать пациентам с почечной недостаточностью. Суточную дозу, равную 1 600 мг натрия клодроната, не следует превышать в течение длительного периода времени.

Необходимо снижать дозировку клодроната согласно указанной ниже схеме:

Степень почечной недостаточности	Клиренс креатинина [мл/мин]	Уменьшение дозы [%]
Легкая	50 - 80 мл/мин	1 600 мг в сутки (уменьшение дозы не рекомендовано)
Умеренная	30 - 50 мл/мин	1 200 мг в сутки
Тяжелая	< 30 мл/мин	800 мг в сутки

**Побочное действие**

Наиболее частым неблагоприятным явлением является диарея; обычно она протекает умеренно и возникает зачастую в связи с высокими дозировками.

В контексте рандомизированного клинического исследования с контролем плацебо, проведенного с целью изучения профилактики метастазов в скелет, проводилась оценка 1079 пациенток с операбельными злокачественными опухолями молочной железы в отношении безопасности лекарственного средства. Несерьезная диарея была единственным неблагоприятным явлением, возникающим намного чаще в группе, принимавшей клодронат (1600 мг в сутки на протяжении 2 лет), чем в группе плацебо. В рандомизированном клиническом исследовании с контролем плацебо, в котором принимали участие 5592 пациента в возрасте 75 лет и старше и которым был назначен клодронат дозировкой 800 мг в сутки на протяжении 3 лет для профилактики остеопоротических переломов, в исследуемой группе только диарея, тошнота и рвота случались чаще, чем в группе плацебо.

Такие неблагоприятные явления могут возникать в связи с пероральным приемом или внутривенным введением препарата, хотя частота таких явлений может варьироваться.

Неблагоприятные явления распределены по категориям в зависимости от частоты возникновения:

Очень частые ( $\geq 1/10$ )

Частые ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Нечастые ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ )



Редкие ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ )

Очень редкие ( $< 1/10,000$ )

Неизвестные (частоту возникновения невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Системно-органный класс	Частые $\geq 1/100 - < 1/10$	Редкие $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$
Со стороны обмена веществ	гипокальциемия, бессимптомная	Гипокальциемия, бессимптомная. Увеличение уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови, обусловленное сокращением концентрации кальция в сыворотке. Повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови*
Со стороны ЖКТ	Диарея** Тошнота** Рвота**	
Болезни печени и жёлчного пузыря	Повышенный уровень трансаминазы, обычно в нормальном диапазоне значений.	Уровень трансаминазы увеличился почти в 2 раза от верхнего предела нормального диапазона значений, без связанных нарушений функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Реакция гиперчувствительности, проявляющаяся в качестве кожной реакции

\* у пациентов с метастазирующей опухолью, могут также возникать вследствие заболеваний печени и костей.

\*\* обычно умеренной степени тяжести

#### Опыт после выхода препарата на рынок

- Нарушения со стороны органа зрения  
Возможно развитие увеита на фоне применения Бонефоса. Сообщений о проявлении иных побочных реакций, характерных для класса бисфосфонатов: конъюнктивит, эписклерит и склерит - при применении Бонефоса не поступало.
- Заболевания дыхательной системы, грудного отдела и средостения  
Нарушение дыхательной функции у пациентов с аспириновой астмой. Реакция гиперчувствительности, проявляющаяся как респираторное заболевание.
- Заболевания почек и мочевых путей  
Нарушение функции почек (повышение уровня креатинина в сыворотке и протеинурия), серьезное нарушение почек, особенно после быстрого внутривенного введения высоких доз клодроната. Сообщалось об отдельных случаях почечной недостаточности, в редких случаях – со смертельным исходом, особенно при одновременном приеме НПВС, чаще всего *диклофенака*.
- Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани  
Следующие неблагоприятные явления были зарегистрированы в контексте процедуры представления сообщений после выхода препарата на рынок (частота: нечастые):

Атипичные подвертлужные и диафизарные переломы бедра (неблагоприятное явление обусловлено приемом средств класса «бисфосфонаты»).

Сообщалось об отдельных случаях остеонекроза челюсти, главным образом, у пациентов, ранее принимавших аминобисфосфонаты, например, золедронад и рамидронат.

Сообщалось о сильной боли в костях, суставах и мышцах у пациентов, принимавших препарат Бонефос® 400 мг, капсулы. Однако сообщения такого рода были нечастыми, кроме того, рандомизированные исследования с контролем плацебо не выявили каких-либо различий между пациентами, принимавшими плацебо, и пациентами, принимавшими Бонефос® 400 мг, капсулы.

Наиболее подходящий термин из Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности MedDRA был использован для описания специфической реакции, ее синонимов и связанных заболеваний.

Термины, используемые для описания неблагоприятных реакций в разделе «Неблагоприятные явления», основаны на Версии 8.1 MedDRA.

### **Передозировка**

При передозировке наблюдаются тошнота и рвота. Благодаря эффекту вещества формировать кальциевый комплекс может развиваться гипокальциемия при приеме внутрь больших доз вещества.

В случае передозировки необходимо симптоматическое лечение.

Для лечения гипокальциемии может быть рекомендован прием пищи, богатой кальцием (молоко), например, или в тяжелых случаях – внутривенное введение кальция.

Необходимо контролировать функцию почек, а также обеспечивать достаточную гидратацию.

**Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**  
Клодронат не следует принимать совместно с другими бисфосфонатами.

Сообщалось о нарушении функции почек в случаях одновременного приема клодроната и нестероидных противовоспалительных анальгетиков, чаще всего *диклофенака*.

Способность клодроновой кислоты уменьшать уровень кальция может усиливаться благодаря сопутствующему приему аминогликозидов, принимаемых одновременно или с перерывами в одну или несколько недель. В отдельных случаях наблюдалась гипокальциемия тяжелой степени. Необходимо обратить внимание на возможность начала повторного развития гипомагниемии.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина фосфата с клодронатом повышает концентрацию эстрамустина фосфата в сыворотке крови на 80% и более.

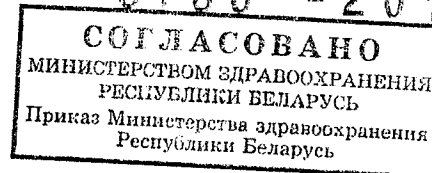
Клодронат формирует слаборастворимые комплексы в сочетании с двухвалентными катионами. Пища с высоким содержанием кальция, например, молоко или молочные продукты, снижают всасывание лекарственного вещества препарата Бонефос® 400 мг, капсулы, после перорального приема. Лекарственные средства с высоким содержанием кальция, железа, магния или антацидов оказывают подобное действие

### **Особые указания и меры предосторожности при использовании**

- Гидратация

Необходимо поддерживать адекватный прием жидкости во время лечения препаратом Бонефос® 400 мг, капсулы. Это особенно важно при лечении гиперкальциемии и пациентов с нарушением функции почек, которым подходит лечение препаратом Бонефос® 400 мг, капсулы.

- Функция почек



При назначении препарата Бонефос® 400 мг, капсулы, пациентам с почечной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность

Во время лечения необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек у пациентов, принимающих препарат Бонефос® 400 мг, капсулы. Возможность прекращения лечения необходимо рассматривать в случае ухудшения функции почек.

- **Остеонекроз челюсти**

Сообщалось об одном случае остеонекроза челюсти – заболевания, часто обусловленного удалением зуба и/или местными инфекциями (включая остеомиелит), - у пациентов, больных раком, принимавших бисфосфонаты внутривенно и перорально при определенной схеме лечения.

Большая часть таких пациентов принимала химиотерапевтические вещества и кортикостероиды. До назначения лечения бисфосфонатами необходимо проводить профилактическое лечение зубов у пациентов, у которых могут быть выявлены в дальнейшем сопутствующие факторы риска (например, рак, химиотерапия, лучевая терапия, кортикостероиды, неудовлетворительная гигиена полости рта). Во время лечения бисфосфонатами следует избегать инвазивных дентальных процедур.

Стоматологическая операция могут усугубить состояние пациентов, у которых начинается остеонекроз челюсти во время лечения бисфосфонатами. Сведения, указывающие на возможность сокращения риска возникновения остеонекроза челюсти вследствие прекращения приема бисфосфонатов у пациентов, которым необходима стоматологическая операция, отсутствуют.

- **Атипичные переломы бедра**

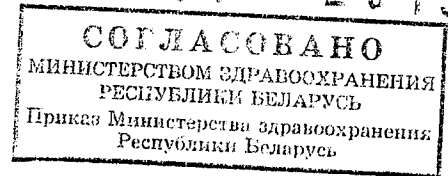
Сообщалось об атипичных подвертлужных и диафизарных переломах бедра в контексте терапии бисфосфонатами, особенно у пациентов, которые проходят длительное лечение остеопороза. Такие поперечные или поперечно-косые переломы могут произойти в любом месте по всему бедру, непосредственно под малым вертелом бедренной кости или над мышечками. Такие переломы происходят в результате незначительной травмы или при ее отсутствии; некоторые пациенты испытывают боль в верхней части ноги или в паховой области часто с показаниями «низкоэнергетического» типа перелома в контексте диагностической визуализации, который может появиться за недели или месяцы до проявления фактического перелома бедра. Переломы часто являются двусторонними. По этой причине пациенты, которые перенесли переломы тела бедренной кости и принимают бисфосфонаты, должны пройти обследование контрлатеральной бедренной кости. Есть также сообщения о плохом заживлении, связанном с такими переломами. Необходимо тщательно рассматривать прекращение терапии с приемом бисфосфонатов у пациентов с подозрением на атипичные переломы бедра; такое решение должно основываться на результатах тщательной, индивидуализированной оценки риска-пользы для каждого пациента. Во время лечения бисфосфонатами пациентам следует сообщать о болях в верхней части ноги, бедре или в паховой области; все пациенты с такими симптомами должны пройти обследования с целью выявления каких-либо возможных неполных переломов бедра.

Схема лечения для каждого пациента основывается на индивидуализированной оценке риска-пользы и в соответствии с клинической оценкой лечащего врача.

- **Последующее врачебное наблюдение**

Кроме того, необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек, уровня фосфатов в сыворотке крови и анализ крови на регулярной основе во время лечения препаратом Бонефос® 400 мг. Концентрацию кальция в сыворотке крови необходимо контролировать по крайней мере каждые 4 недели.





- Дети

Препарат Бонефос® 400 мг, капсулы, не рекомендовано применять у детей, так как соответствующие данные в отношении применения лекарственного средства у детей отсутствуют.

**Важное предостережение в отношении определенных вспомогательных веществ**

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не рекомендовано принимать препарат Бонефос® 400 мг.

Одна капсула содержит 2,77 ммоль (63,72 мг) натрия. Это необходимо принимать во внимание пациентам, которым назначена безнатриевая/бессолевая диета.

**Беременность и лактация**

Клинические данные в отношении применения лекарственного средства у беременных женщин отсутствуют; результаты, полученные после проведения испытаний на животных, недостаточны в этом отношении.

По этой причине препарат Бонефос® 400 мг, капсулы, не следует принимать во время беременности. Женщины в детородном возрасте должны использовать эффективные методы контрацепции.

Исследования в отношении возможного выделения клодроната в грудное молоко не проводились. Кормящим матерям необходимо прекратить кормление грудью перед началом лечения.

**Форма выпуска**

Капсулы по 400 мг.

По 100 капсул в пластмассовый флакон из полиэтилена высокого давления. Каждый флакон с инструкцией по применению в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Байер Ой, Финляндия

Bayer Oy, Finland

Пансионтьё 47, 20210 Турку, Финляндия

Pansiontie 47, 20210 Turku, Finland

**Дополнительную информацию можно получить по адресу:**

220073 Минск, 1-й Загородный пер., 20 .

Тел./факс: + 375 (17) 202 23 91, 202 23 92.

[www.bayerpharma.ru](http://www.bayerpharma.ru)