Бондронат



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:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной бесцветной жидкости.

	1 мл
ибандроната натрия моногидрат	1.125 мг,
что соответствует содержанию ибандроновой кислоты	1 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 8.6 мг, уксусная кислота 99% - 0.51 мг, натрия ацетата тригидрат - 0.204 мг, вода д/и.

2 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
6 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ингибитор костной резорбции, азотсодержащий бисфосфонат.

Оказывает специфическое селективное действие на костную ткань благодаря высокой аффинности к минеральным компонентам кости. Подавляет активность остеокластов, снижает частоту скелетных осложнений при злокачественных заболеваниях.

Ибандроновая кислота уменьшает остеокласт-ассоциированное высвобождение факторов роста опухоли, тормозит распространение и инвазию клеток опухоли, проявляет синергический эффект с таксанам in vitro. Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную блокадой функции половых желез, ретиноидами, опухолевыми процессами или введением экстрактов опухолевой ткани in vivo.

В дозах, значительно превышающих фармакологически эффективные, ибандроновая кислота не влияет на минерализацию костной ткани.

При гиперкальциемии ингибирующее действие ибандроновой кислоты на индуцированный опухолью остеолиз и, в частности, на сопутствующую опухолевому процессу гиперкальциемию сопровождается снижением уровня кальция в сыворотке крови и экскреции кальция с мочой. В большинстве случаев содержание кальция в крови нормализуется в течение 4-7 дней после введения препарата. Медиана времени до повторного повышения сывороточного альбумин-корригированного кальция до 3 ммоль/л - 18-26 дней.

Ибандроновая кислота предотвращает развитие новых и снижает рост уже имеющихся костных метастазов, что приводит к снижению частоты скелетных осложнений, интенсивности болевого синдрома, потребности в проведении лучевой терапии и хирургических вмешательств по поводу метастатического процесса в костях, тем самым приводя к значительному улучшению качества жизни пациентов.

Ибандроновая кислота дозозависимо ингибирует опухолевый остеолиз, что определяется при помощи маркеров костной резорбции (пиридинолин и дезоксипиридинолин).

Фармакокинетика

Всасывание

Концентрация ибандроновой кислоты в плазме увеличивается пропорционально дозе введенного в/в (в дозе до 6 мг) препарата.

Распределение

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. Кажущийся конечный V_d - 90 л, количество препарата в костной ткани, обычно, достигает 40-50% от циркулирующей в крови дозы. Связывание с белками плазмы при терапевтических концентрациях препарата - 87%. Таким образом, вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия вследствие вытеснения из связи с белками достаточно низкая.

Метаболизм

Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется (как у людей, так и у животных) нет.

Выведение

40-50% количества препарата, циркулирующего в крови, проникает в костную ткань и накапливается в ней, оставшийся препарат выводится в неизмененном виде почками. Величина наблюдаемого кажущегося конечного $T_{1/2}$ варьирует в широких пределах (10-60 ч) и зависит от дозы препарата и чувствительности анализа. Концентрация препарата в крови снижается быстро и достигает 10% от максимальной через 3 ч после в/в введения.

При в/в назначении ибандроновой кислоты с интервалом 4 недели в течение 48 недель у пациентов с метастатическим поражением костей системной кумуляции не отмечено.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика и биодоступность ибандроновой кислоты не зависит от пола. Также не выявлено клинически значимых межрасовых различий распределения ибандроновой кислоты у лиц европеоидной и монголоидной расы. Относительно негроидной расы данных недостаточно.

Экспозиция ибандроновой кислоты у больных с различными нарушениями функции почек зависит от КК.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК<30 мл/мин) после однократной в/в инъекции 2 мг ибандроновой кислоты (15-минутная инфузия) отмечалось увеличение средней AUC_{0-24} на 110% по сравнению со здоровыми добровольцами. После однократной в/в инъекции 6 мг ибандроновой кислоты (15-минутная инфузия) средняя AUC_{0-24} была выше на 14% у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (среднее значение КК=68.1 мл/мин) и на 86% у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (среднее значение КК=41.2 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами (среднее значение КК=120 мл/мин). Средняя C_{max} не возрастала у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и увеличивалась на 12% у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести. Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК≥50 и <80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК≥30 и <50 мл/мин) или с тяжелым нарушением функции почек (КК<30 мл/мин) с метастатическим поражением костей при раке молочной железы, при прохождении терапии, направленной против костных осложнений, необходима коррекция дозы препарата.

37% ибандроновой кислоты выводится из организма во время стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа.

Данных о фармакокинетике ибандроновой кислоты у больных с нарушением функции печени нет. Печень не играет

существенной роли в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, а выводится через почки или связывается в костной ткани. У больных с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Кроме того, в терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови (85%), поэтому, вероятно, что гипопротеинемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации ибандроновой кислоты в крови.

Изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста (многофакторный анализ). Следует учитывать возможное снижение функции почек у пожилых пациентов.

Данные о применении препарата Бондронат у лиц моложе 18 лет отсутствуют.

Показания к применению:

— метастатическое поражение костей с целью снижения риска возникновения гиперкальциемии, патологических переломов, уменьшения боли, снижения потребности в проведении лучевой терапии при болевом синдроме и угрозе переломов;

— гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

Относится к болезням:

- Болевой синдром

Противопоказания:

— гипокальциемия;

— детский возраст (из-за отсутствия клинического опыта);

— беременность;

— период кормления грудью;

— повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при КК < 50 мл/мин, при повышенной чувствительности к другим бисфосфонатам.

Способ применения и дозы:

Бондронат в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяется в условиях стационара.

Стандартный режим дозирования

Метастатическое поражение костей

Препарат вводят в дозе 6 мг в/в капельно в течение не менее 15 мин, 1 раз в 3-4 недели.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует развести в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными новообразованиями

Бондронат применяется только в виде 1-2-часовых в/в инфузий.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий разводят в 500 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Терапию препаратом Бондронат начинают после адекватной гидратации 0.9% раствором натрия хлорида. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии, а также от типа злокачественного новообразования. Как правило, пациентам с остеолитическими метастазами требуются меньшие дозы препарата, чем пациентам с гуморальным типом гиперкальциемии. В большинстве случаев пациентам с тяжелой гиперкальциемией (альбумин-корригированный кальций сыворотки ≥ 3 ммоль/л или ≥12 мг/дл) однократно вводят 4 мг. Пациентам с умеренной гиперкальциемией (альбумин-корригированный кальций сыворотки < 3 ммоль/л или <12 мг/дл) - 2 мг. Максимальная разовая доза, применявшаяся в клинических исследованиях, составляет 6 мг и не приводит к усилению эффекта.

В большинстве случаев увеличенный уровень кальция в сыворотке возвращается к нормальным значениям в течение 7 дней. Среднее время развития рецидива гиперкальциемии (повторное увеличение концентрации альбумин-корригированного кальция сыворотки более 3 ммоль/л) составляло 18-19 дней при дозах 2 и 4 мг. Среднее время развития рецидива при введении 6 мг препарата составляло 26 дней.

Ограниченное число пациентов (n=50) получило вторую инфузию вследствие гиперкальциемии.

При недостаточной эффективности или при рецидиве гиперкальциемии возможно повторное введение.

Концентрация альбумин-корригированного кальция в сыворотке в ммоль/л рассчитывается по формуле: кальций сыворотки (ммоль/л) - [0.02 × альбумин(г/л)] + 0.8.

Концентрация альбумин-корригированного кальция в сыворотке в мг/дл рассчитывается по формуле: кальций сыворотки (мг/дл) + 0.8 × [4 - альбумин(г/дл)].

Для перевода значений альбумин-корригированного кальция в сыворотке, выраженных в ммоль, в мг/дл необходимо произвести умножение на 4.

Пациентам с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

При *метастатическом поражении костей* для **пациентов со слабым нарушением функции почек (КК ≥ 50 и < 80 мл/мин)** коррекции дозы не требуется.

При *метастатическом поражении костей, обусловленном раком молочной железы*, **пациентам с умеренно выраженным (КК ≥30 и < 50 мл/мин) или тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин)** следует проводить терапию против костных осложнений с учетом рекомендаций, представленных в таблице 1.

Таблица 1.

КК (мл/мин)	Доза/длительность инфузии[1]	Объем инфузии[2]
≥ 50 и < 80 мл/мин	6 мг/15 мин	100 мл
≥ 30 и < 50 мл/мин	4 мг/1 ч	500 мл
< 30 мл/мин	2 мг/1 ч	500 мл

[1] - при введении 1 раз в 3-4 недели

[2] - 0.9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы.

У **пациентов с КК<50 мл/мин** эффективность и безопасность 15-минутной инфузии не изучалась.

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Безопасность и эффективность применения препарата у **лиц моложе 18 лет** не установлены.

Инструкции по применению, обращению и уничтожению раствора для инфузий

После приготовления инфузионный раствор химически и физически стабилен на протяжении 24 ч.

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор для в/в введения необходимо использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью медицинского работника. Хранить приготовленный раствор можно не более 24 ч при температуре от 2° до 8°С, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует использовать однократно.

Перед применением раствор необходимо осмотреть на присутствие посторонних видимых частиц.

Препарат вводить только в/в.

Препарат разводить только в 0.9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы во избежание потенциальной несовместимости.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий не следует смешивать с растворами, содержащими кальций.

Неиспользованный раствор следует уничтожить.

Попадание вместе с отходами лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Необходимо

использовать установленные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Побочное действие:

Для оценки частоты нежелательных эффектов используются следующие категории частоты: очень часто (≥10%), часто (≥1%, <10%), нечасто (≥0.1%, <1%), редко (≥0.01%, <0.1%), очень редко (<0.01%), включая отдельные случаи.

Лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях

При в/в введении препарата Бондронат в дозе 2 мг и 4 мг с целью лечения гиперкальциемии при злокачественных заболеваниях наблюдались следующие нежелательные реакции.

Со стороны организма в целом: очень часто - лихорадка.

Лечение метастатического поражения костей

При в/в введении препарата Бондронат в дозе 6 мг с 4-недельным интервалом для лечения метастатического поражения костей наблюдались следующие нежелательные реакции.

Со стороны организма в целом: часто - астения, гриппоподобный синдром.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: 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:

В настоящее время, сообщений об острой передозировке препарата Бондронат при в/в введении нет.

Лечение: специфическая информация о лечении в случае передозировки препарата отсутствует. Проведение стандартных процедур гемодиализа приводит к значительному снижению концентрации ибандроновой кислоты в плазме крови.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не следует применять Бондронат во время беременности.

В ходе доклинических исследований было выявлено нарушение фертильности, а также уменьшение количества эмбрионов (мест имплантации), нарушение нормального процесса родов (дистоция). Не обнаружено фетотоксического или тератогенного действия. Обнаружено увеличение частоты висцеральных аномалий (синдром сужения лоханочно-мочеточникового сегмента).

Опыта применения препарата Бондронат у беременных женщин нет.

Неизвестно, выводится ли Бондронат с грудным молоком у женщин.

В исследованиях на крысах обнаружено наличие небольшого количества ибандроновой кислоты в молоке после в/в введения препарата.

Не следует применять Бондронат в период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Маловероятно наличие клинически значимого лекарственного взаимодействия. Ибандроновая кислота выводится

только через почки и не подвергается биотрансформации. Путь выведения ибандроновой кислоты не включает какие-либо транспортные системы, участвующие в выведении других препаратов. Ибандроновая кислота не ингибирует и не индуцирует (показано в исследованиях на крысах) активность основных изоферментов системы цитохрома Р450. В терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови, поэтому возможность лекарственного взаимодействия, обусловленного вытеснением лекарств из участков связывания с белками, невелика.

Не было выявлено признаков межлекарственного взаимодействия при одновременном назначении с мелфаланом/преднизолоном у пациентов с множественной миеломой.

В клинических исследованиях назначение препарата Бондронат сопровождалось одновременным приемом различных противоопухолевых препаратов, диуретиков, антибиотиков и анальгетических средств без признаков клинически значимого взаимодействия.

При в/в введении у здоровых добровольцев и пациенток в постменопаузе ранитидин увеличивал биодоступность ибандроновой кислоты на 20% (однако данное значение находится в границах нормальных значений биодоступности ибандроновой кислоты), что вероятно обусловлено снижением кислотности желудочного сока. Коррекции дозы препарата при одновременном применении с блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH желудка, не требуется.

Взаимодействие между препаратом Бондронат и тамоксифеном, заместительной гормонотерапией (терапия препаратами эстрогена) у пациенток в постменопаузе отсутствует.

Особые указания и меры предосторожности:

Бондронат не следует применять у детей из-за отсутствия клинического опыта.

До начала терапии препаратом Бондронат следует скорректировать 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.

Возможно развитие гипокальциемии. В таком случае пациентам следует проводить соответствующую коррекцию уровня кальция в сыворотке.

Препарат для парентерального применения вводят только в/в. Следует избегать случайного внутриартериального введения препарата или попадания в окружающие ткани, что может привести к их повреждению.

В клинических плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях при участии пациентов с метастатическим поражением костей при раке молочной железы данные о нарушении функции почек при длительном приеме препарата Бондронат отсутствуют. Несмотря на это, в соответствии с клинической оценкой каждого пациента, следует контролировать функцию почек, содержание сывороточного кальция, фосфора и магния во время лечения.

Следует избегать гипергидратации у больных с риском развития сердечной недостаточности.

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

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата Бондронат на способность к вождению транспортных средств или работу с машинами и механизмами не проводились.

При нарушениях функции почек

При легкой или средней степени тяжести нарушений функции почек (КК > 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. При выраженном нарушении функции почек (КК < 30 мл/мин) решение о применении Бондроната должно

основываться на индивидуальной оценке соотношения "риск-польза" для конкретного пациента.

Увеличение системной концентрации ибандроновой кислоты не ухудшает переносимость препарата при применении в виде **в/в инфузий** у **пациентов с нарушениями функции почек различной степени тяжести**. Однако у пациентов с *метастатическим поражением костей при раке молочной железы* следует придерживаться следующих рекомендаций:

КК (мл/мин)	Доза/длительность инфузии[1]	Объем инфузии[2]
> 50	6 мг/15 мин	100 мл
30-50	6 мг/1 ч	500 мл
< 30	2 мг/1 ч	500 мл

[1] - при введении 1 раз в 3-4 недели

[2] - 0.9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы.

При нарушениях функции печени

Пациентам с **нарушением функции печени** коррекции дозы не требуется.

Применение в пожилом возрасте

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказано: детский возраст (из-за отсутствия клинического опыта).

Условия хранения:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий хранить при температуре не выше 30°С. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Приготовленный раствор для инфузий стабилен в течение 24 ч при температуре от 2° до 8°С.

Препарат хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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