ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата БОНДРОНАТ (BONDRONAT®)

Регистрационный номер:
ЛС-000836 (таблетки, покрытые оболочкой)
П N 013021/01 (концентрат для приготовления раствора для инфузий 2 мг/2 мл)
ЛС-001539 (концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/6 мл)

Торговое название препарата
БОНДРОНАТ (BONDRONAT®)

Международное непатентованное название
Ибандроновая кислота (Ibandronic acid)

Лекарственная форма
Концентрат для приготовления раствора для инфузий
Таблетки, покрытые оболочкой

Состав
1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:
активное вещество: ибандроновая кислота 1 мг
(в виде натрия ибандроната моногидрата 1.125 мг)
вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия ацетат, кислота уксусная 99%, вода для инъекций

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:
активное вещество: ибандроновая кислота 50 мг
(в виде натрия ибандроната моногидрата 56.25 мг)
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон (К 25), целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кислота стеариновая, силикагель коллоидный безводный
оболочка: опадрай 00А28646 (гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), тальк)

Описание
Концентрат для приготовления раствора для инфузий: прозрачная бесцветная жидкость.
Таблетки, покрытые оболочкой: продолговатые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета; на одной стороне таблетки гравировка «IT», на другой «L2».

Фармакотерапевтическая группа
Костной резорбции ингибитор-бисфосфонат.
Код АТХ [M05BA06]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ингибитор костной резорбции, азот-содержащий 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-коррегированного 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

После перорального приема ибандроновая кислота быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Время достижения максимальной концентрации TCmax 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%. Прием пищи или напитков через 30 мин после ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность на 30%. При приеме ибандроновой кислоты за 60 мин до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается.

Концентрация в плазме ибандроновой кислоты увеличивается пропорционально дозе введенного внутривенно (в дозе до 6 мг) или принятого внутрь препарата (в дозе до 100 мг).

Биодоступность ибандроновой кислоты снижается до 75% при ее приеме через 2 часа после еды, в связи с чем таблетки Бондроната рекомендуется принимать натощак с последующим приемом пищи не ранее чем через 30 мин.

Распределение

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. Кажущийся конечный объем распределения - 90 л. Связь с белками плазмы - 87%.

Метаболизм

Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется нет.

Выведение

40-50% количества препарата циркулирующего в крови проникает в костную ткань и накапливается в ней, оставшийся препарат выводится в неизмененном виде почками. Невсосавшийся препарат после перорального введения выводится в неизмененном виде с калом.

Терминальный период полувыведения 10-60 ч. Концентрация препарата в крови снижается быстро и достигает 10% от максимальной через 3 ч после в/в введения и 8 ч после приема внутрь.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика ибандроновой кислоты не зависит от пола. Так же не выявлено клинически значимых межрасовых различий распределения ибандроновой кислоты у лиц южно-европейской и азиатской расы. Относительно негроидной расы данных недостаточно.

Больные с нарушением функции почек

Экспозиция ибандроновой кислоты у больных с различными нарушениями функции почек зависит от клиренса креатинина (КК). После однократной в/в инъекции 6 мг ибандроновой кислоты (15-минутная инфузия) средняя AUC0-24 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 с здоровыми добровольцами (среднее значение КК=120 мл/мин). Средняя Cmax не возрастает у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и увеличивается на 12% у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести. У больных с тяжелым нарушением функции почек (КК<30 мл/мин) при приеме препарата внутрь в дозе 10 мг в течение 21 дня, концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови в 2-3 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Увеличение системной концентрации не ухудшает переносимость препарата. Однако, пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК<30 мл/мин) следует уменьшить дозу препарата до 1 таблетки 50 мг 1 раз в неделю. Для больных с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (КК≥30 мл/мин) коррекции дозы при пероральном приеме не требуется. При в/в введении требуется изменение дозы и времени инфузии у пациентов с метастатическим поражением костей при раке молочной железы.

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

Больные с нарушением функций печени
Данных о фармакокинетике ибандроновой кислоты у больных с нарушением функций 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 (87%), поэтому, вероятно, что гипопротеинемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации ибандроновой кислоты в крови.
Пожилой возраст
Изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста. Следует учитывать возможное снижение функции почек у пожилых пациентов.
Дети
Данные о применении Бондроната у лиц моложе 18 лет отсутствуют.

Показания

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.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.
Детский возраст (отсутствие клинического опыта).
Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью

Клиренс креатинина менее 30 мл/мин. Повышенная чувствительность к другим бисфосфонатам.
При приеме внутрь - в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Способ применения и дозы

Бондронат в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяется в условиях стационара и вводится внутривенно (в/в) капельно в течение 1-2 ч, после предварительного разведения. Концентрат для приготовления раствора для инфузий разводят в 500 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Таблетки принимают внутрь не менее чем за 30 мин до первого в этот день приема пищи или жидкости (кроме чистой 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 ложиться в течение 60 мин после приема Бондроната. Таблетки нельзя жевать или рассасывать из-за возможного образования орофарингеальных изъязвлений. Нельзя использовать минеральную воду с большим содержанием кальция.

Метастатическое поражение костей
6 мг в/в капельно, в течение 1-2 ч, один раз в 3-4 недели, или внутрь по 50 мг

однократно в сутки, ежедневно.
Метастатическое поражение костей при раке молочной железы
6 мг в/в капельно, в течение не менее 15 мин, один 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.
15-минутная инфузия возможна только у пациентов с нормальной функцией почек или с нарушением легкой степени тяжести (КК>50 мл/мин). У больных с КК<50 мл/мин эффективность и безопасность 15-минутной инфузии не изучалась.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях
Бондронат применяется только в виде 1-2-часовых внутривенных инфузий.
Терапию Бондронатом начинают после адекватной гидратации 0.9% раствором натрия хлорида. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии. У больных с тяжелой гиперкальциемией (альбумин-корригированный кальций сыворотки ≥ 3 ммоль/л или ≥ 12 мг/дл) однократно вводят 4 мг. Больным с умеренной гиперкальциемией (альбумин-корригированный кальций сыворотки < 3 ммоль/л или < 12 мг/дл) - 2 мг. Максимальная разовая доза - 6 мг - не приводит к усилению эффекта.
При недостаточной эффективности первого введения или при рецидиве гиперкальциемии возможно повторное введение.
Концентрация альбумин-корригированного кальция в сыворотке (ммоль/л) рассчитывается по формуле:
кальций сыворотки (ммоль/л) – [0.02 х альбумин(г/л)] + 0.8
или в мг/дл:
кальций сыворотки (мг/дл) + 0.8 х [4 – альбумин(г/дл)]

Дозирование у особых групп пациентов
Нарушение функции печени
Коррекции дозы не требуется.
Нарушение функции почек
Таблетки, покрытые оболочкой:
При слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется.
При клиренсе креатинина < 30 мл/мин следует уменьшить дозу препарата до 1 таблетки 50 мг 1 раз в неделю.
Концентрат для приготовления раствора для инфузий:
Увеличение системной концентрации Бондроната не ухудшает переносимость препарата у пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести. Однако, следует придерживаться следующих рекомендаций у пациентов с метастатическим поражением костей при раке молочной железы:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза/длительность инфузии[1]	Объем инфузии[2]
> 50	6 мг/15 минут	100 мл
30-50	6 мг/1 час	500 мл
< 30	2 мг/1 час	500 мл

[1] при введении 1 раз в 3-4 недели
[2] 0.9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы

У больных с КК<50 мл/мин эффективность и безопасность 15-минутной инфузии не изучалась.
Пожилой возраст
Коррекции дозы не требуется.

Дети
Безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.
Постельный режим
Данных о безопасности применения перорального Бондроната у пациентов, неспособных стоять или сидеть в течение 60 мин после приема препарата, нет.

Побочное действие

При внутривенном введении: лихорадка, астения, головная боль; иногда – гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, оссалгия и миалгия), которые в большинстве случаев специфического лечения не требуют и исчезают через несколько часов или дней; реакции гиперчувствительности; редко – диспепсия, диарея; бронхоспазм у больных с аспириновой бронхиальной астмой.
Со стороны лабораторных показателей: часто – снижение экскреции кальция почками, гипофосфатемия, не требующая терапевтического вмешательства; иногда – гипокальциемия.
При приеме внутрь: наиболее часто наблюдались явления диспепсии и гипокальциемии.
Очень редко при назначении ибандроновой кислоты отмечался остеонекроз челюсти.

Передозировка

Сообщений об острой передозировке Бондроната нет.
Из-за возможного токсического действия на печень и почки необходимо контролировать функцию этих органов. При передозировке препарата, принятого внутрь возможно усиление диспепсических явлений, появление изжоги, развитие эзофагита, гастрита, язв ЖКТ.
Лечение: глюконат кальция в/в, гемодиализ. Для связывания препарата принятого внутрь следует использовать молоко или антациды. Из-за риска раздражения пищевода нельзя вызывать рвоту и необходимо оставаться в выпрямленном положении стоя.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 влияет на 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.
Раствор Бондроната несовместим с кальций-содержащими растворами.
Продукты, содержащие кальций и другие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), в том числе молоко и твердая пища, могут нарушать всасывание препарата, их следует употреблять не ранее чем через 30 мин после перорального приема Бондроната.
Бисфосфонаты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут вызывать раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта.
При в/в введении ранитидин увеличивает биодоступность ибандроновой кислоты на 20%. Коррекции дозы препарата при одновременном применении с блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH желудка не требуется.

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

Особые указания

До начала терапии Бондронатом следует скорригировать гипокальциемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д.
Если пациент получает с пищей недостаточно кальция и витамина Д, то следует дополнительно принимать их в виде пищевых добавок.
Препарат для парентерального применения вводят только внутривенно. Следует избегать его внутриартериального введения или попадания в окружающие ткани.
В отличии от других бисфосфонатов данные о нарушении функции почек при длительном приеме Бондроната отсутствуют. Несмотря на это, следует контролировать функцию почек, содержание сывороточного кальция, фосфора и магния во время лечения.
Следует избегать гипергидратации при внутривенном введении Бондроната у больных с риском развития сердечной недостаточности.
Применение пероральных бисфосфонатов часто сопровождается нарушением глотания, эзофагитом и образованием язв пищевода и желудка, поэтому необходимо уделять особое внимание выполнению рекомендаций по приему препарата.
При появлении признаков и симптомов возможного поражения пищевода (появление или усиление дисфагии, боль при глотании и/или за грудиной, изжога) следует прекратить прием Бондроната и обратиться к врачу.
Учитывая что прием НПВП ассоциируется с раздражением желудочно-кишечного тракта, необходимо соблюдать осторожность при совместном назначении НПВП и Бондроната.
При назначении бисфосфонатов редко отмечался остеонекроз челюсти. Большинство случаев зарегистрировано у онкологических пациентов во время стоматологических процедур, несколько случаев - у пациентов с постменопаузальным 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 десен). 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. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.

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

Форма выпуска и упаковка
Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 2 мг/2 мл или 6 мг/6 мл
По 2 мг/2 мл или 6 мг/6 мл препарата во флакон, изготовленный из бесцветного стекла, укупоренный крышкой из бутилкаучука, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.
Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг
По 28 таблеток во флакон из ПВДХ с завинчивающейся крышкой, обеспечивающей контроль вскрытия. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.
По 7 таблеток в блистер Al/ПВХ. 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения
Концентрат для приготовления раствора для инфузий
При температуре не выше 30°С, в недоступном для детей месте.
Приготовленный раствор для инфузий стабилен в течение 24 часов при температуре 2-8°С.
Таблетки, покрытые оболочкой
При температуре не выше 30°С, в защищенном от влаги и недоступном для детей месте.

Срок годности
Концентрат для приготовления раствора для инфузий – 5 лет.
Таблетки, покрытые оболочкой (флаконы) – 2 года.
Таблетки, покрытые оболочкой (блистеры) – 3 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель концентрата

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., произведено Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Юридический адрес производителя:
Рош Диагностикс ГмбХ, Сендхофер Штрассе 116, Д-68305 Маннхайм, Германия
Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Производитель таблеток

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Юридический адрес производителя:
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:
125445, ул.Смольная, 24Д
тел. (495) 258-27-77; факс (495) 258-27-71

И.о. директора ИЭМЭЛП А.Н.Васильев

Представитель компании Н.Н.Назарова