МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

БОНДРОНАТ® (BONDRONAT®)

Регистрационный номер

ЛС-000836

Торговое наименование

Бондронат®

Международное непатентованное название

Ибандроновая кислота

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: ибандроновая кислота 50 мг (в виде ибандроната натрия моногидрата 56.25 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 92.75 мг, повидон К25 – 5.0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30.0 мг, кросповидон – 10.0 мг, стеариновая кислота 95 – 4.0 мг, кремния диоксид коллоидный (безводный) – 2.0 мг;

оболочка: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), тальк – 8.5 мг; макрогол 6000 – 1.5 мг; допускается использование готовой смеси Опадрай (Opadry) 00A28646.

Описание

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной 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.

Ибандроновая кислота предотвращает развитие новых и снижает рост уже имеющихся костных метастазов, что приводит к снижению частоты скелетных осложнений, уменьшению интенсивности болевого синдрома и потребности в проведении лучевой терапии и хирургических вмешательств по поводу метастатического процесса в костях, тем самым способствуя 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%. Употребление пищи или напитков через 30 мин после приема ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность на 30%. При приеме ибандроновой кислоты за 60 мин до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается.

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

Биодоступность ибандроновой кислоты снижается до 75% при ее приеме через 2 часа после еды, в связи с чем препарат Бондронат® в виде таблеток рекомендуется принимать на-

тощак 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; количество препарата в костной ткани, обычно, достигает 40-50% от циркулирующей в крови дозы. Связь 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. Невсосавшийся препарат после перорального введения выводится в неизмененном виде с калом. Величина наблюдаемого кажущегося конечного периода полувыведения 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 и 8 ч после приема внутрь.

После 12 месяцев перорального приема пациентами с остеопорозом наблюдалась не более, чем двукратная кумуляция препарата в плазме. 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 клиренса креатинина. 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.

Больные с нарушением функции почек

Экспозиция ибандроновой кислоты у больных с различными нарушениями функции почек зависит от клиренса креатинина (КК).

У больных с тяжелым нарушением функции почек (КК<30 мл/мин) при приеме препарата внутрь в дозе 10 мг ежедневно в течение 21 дня, концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови отмечалась в 2-3 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (КК≥80 мл/мин). Также у пациентов с тяжелым нарушением функции почек наблюдалось снижение общего клиренса до 44 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и общим клиренсом 129 мл/мин. Для больных с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК≥50 и <80 мл/мин) коррекции дозы при пероральном приеме не требуется. Для больных с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК≥30 и <50 мл/мин) или с тяжелым нарушением функции почек (КК<30 мл/мин) необходима коррекция дозы препарата.

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

Больные с нарушением функции печени

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.

Пожилой возраст

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

Дети

Данные о применении препарата Бондронат® 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.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.

Гипокальциемия.

Поражения пищевода, приводящие к задержке его опорожнения, такие как стриктура или ахалазия.

Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин.

Детский возраст (отсутствие клинического опыта).

Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью

Повышенная чувствительность к другим бисфосфонатам.

Клиренс креатинина менее 50 мл/мин.

При приеме внутрь - в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Беременность и период кормления грудью

Беременность

Не следует применять Бондронат® во время беременности.

В ходе доклинических исследований ибандроновая кислота вызывала 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.

Период кормления грудью

Неизвестно, выводится ли Бондронат® с грудным молоком у женщин.

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

Не следует применять Бондронат® в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Стандартный режим дозирования

Внутрь по 50 мг однократно в сутки, ежедневно.

Таблетки следует принимать 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 (включая кальций). Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя. Нельзя ложиться в течение 60 мин

после приема препарата Бондронат®. Таблетки проглатывать целиком, нельзя жевать или рассасывать из-за возможного образования орофарингеальных изъязвлений. Таблетки следует запивать только обыкновенной чистой водой. Нельзя использовать минеральную воду с большим содержанием кальция.

Дозирование у особых групп пациентов

Постельный режим

Исследования препарата для перорального применения при участии пациентов, неспособных находится в положении стоя или сидя в течении 60 минут, не проводились.

Нарушение функции печени

Коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек

При слабом нарушении функции почек (клиренс креатинина ≥50 и <80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

При умеренно выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина ≥30 и <50 мл/мин) рекомендуется уменьшить дозу препарата до 1 таблетки, 1 раз в два дня.

При тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) следует уменьшить дозу препарата до 1 таблетки, 1 раз в неделю.

Пожилой возраст

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.

Передозировка

В настоящее время, сообщений об острой передозировке препарата Бондронат® при пероральном приеме или внутривенном введении нет.

Специфическая информация о лечении в случае передозировки препарата отсутствует.

Однако, при передозировке препарата, принятого внутрь, возможно развитие нежелательных явлений, таких как: расстройство желудка, изжога, эзофагит, гастрит или язва.

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.

Проведение стандартных процедур гемодиализа приводит к значительному снижению концентрации ибандроновой кислоты в плазме крови.

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.

При пероральном приеме препарата Бондронат® в дозе 50 мг ежедневно с целью лечения метастатического поражения костей, наблюдались следующие нежелательные реакции:

со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия;

со стороны обмена веществ: часто – гипокальциемия.

Постмаркетинговое наблюдение

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень редко при назначении ибандроновой кислоты отмечался остеонекроз челюсти.

Нарушения со стороны органов 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Маловероятно наличие клинически значимых лекарственных взаимодействий. 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.

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 препарата Бондронат®.

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 нахо-

дится в границах нормальных значений биодоступности ибандроновой кислоты), что вероятно обусловлено снижением кислотности желудочного сока. Коррекции дозы препарата при одновременном применении с блокаторами H_2-гистаминовых 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

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 Д.

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

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

Применение пероральных бисфосфонатов может привести к местному раздражению слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В связи с возможным раздражающим действием препарата и ухудшением течения имеющегося основного заболевания ЖКТ, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Бондронат® пациентам с активными патологическими процессами, локализованными в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (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 Бондронат® 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.

Так как применение НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) ассоциируется с раздражением желудочно-кишечного тракта, следует соблюдать осторожность при одновременном применении НПВС с пероральным приемом препарата Бондронат®.

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 соответствие 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 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 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 транспортных средств и работу с машинами и механизмами

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

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

По 7 таблеток в блистер из пленки трехслойной (OPA/Al/PVC) и фольги алюминиевой.

4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения и производитель

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 Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99 , факс (495) 229 79 99

Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации, безопасности и обеспечения качества ЛС

Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

ФГБУ НЦЭСМП
МЗСР РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 9