

НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ





ибандроновая кислота

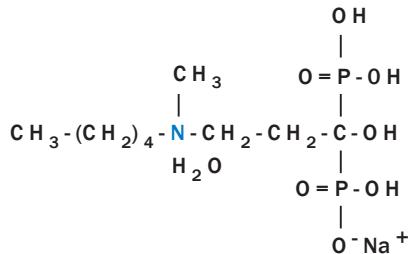


БОНДРОНАТ – ибандроновая кислота – мощный бисфосфонат третьего поколения. Бондронат относится к азотосодержащим бисфосфонатам. Механизм действия Бондроната, связан с его способностью ингибировать процесс пренилиации (модификации белков в остеокластах), что приводит к их апоптозу.¹ Бисфосфонаты, не содержащие азот, такие, как этидронат, клодронат и тилудронат, обладают иным механизмом действия² и являются менее мощными ингибиторами остеокласт - опосредованной костной резорбции.

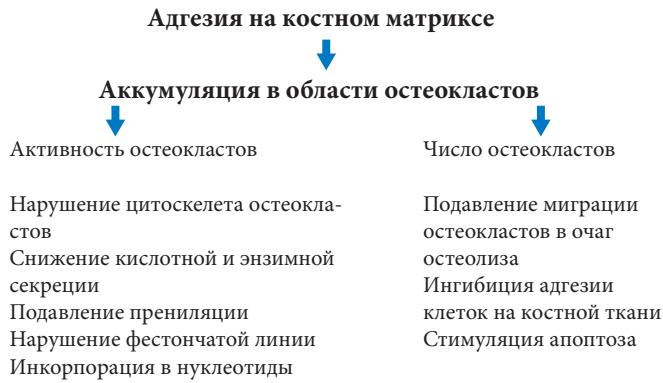
Бондронат®

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

3-(N-метил-3-(метилпентиламино)-1-гидроксипропан-1,1-дифосфоновой кислоты мононатрия моногидрат)



ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БОНДРОНАТА³



Данные *in vitro* свидетельствуют, что Бондронат вызывает апоптоз остеокластов за счет снижения синтеза остеобластами остеокласт-активирующего фактора.⁴

Бондронат действует избирательно на костную ткань ввиду высокого аффинитета к костному минералу.

1.Luckman SP, et al. J Bone and Miner Res. 1998; 13: 581-589

2.Benford HL, et al. Mol Pharmacol. 1996; 56: 131-140.

3. Adapted from Fleisch, 2000

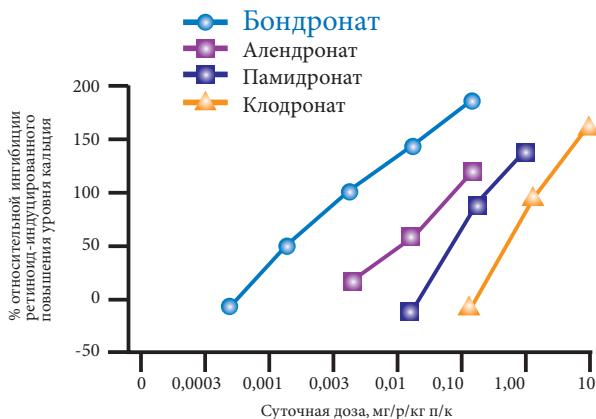
4. Vitte C, et al. Endocrinology 1996; 137: 2324-2333

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИРЕЗОРБЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ БИСФОСФОНАТОВ⁵

Название препарата	Относительная активность
Бисфосфонаты первого поколения	
Этидронат	1
Клодронат	10
Тилудронат	10
Бисфосфонаты второго поколения	
Памидронат	100
Алендронат	1000
Бисфосфонаты третьего поколения	
БОНДРОНАТ	10000

БОНДРОНАТ – МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ

Относительная активность бисфосфонатов *in vivo*⁶



При изучении эффективности Бондроната вызывать угнетение костной резорбции на модели ретиноид-индуцированной костной резорбции было показано значительное преимущество Бондроната по отношению к препаратам сравнения.

При применении в дозах, даже превышающих терапевтически рекомендованные, Бондронат не вызывает нарушения минерализации костной ткани.⁷

5. Adapted from Fleisch, 2000

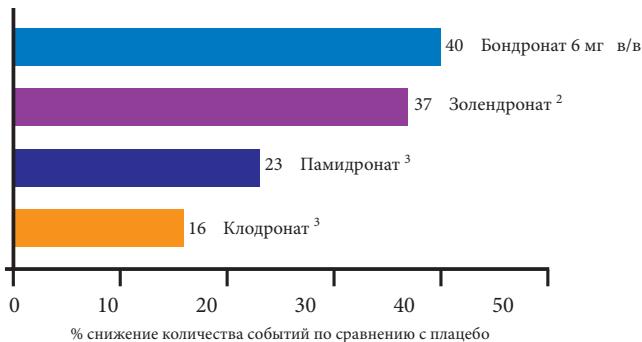
6. Muhlbauer RC, et al. J Bone Miner Res 1991; 6: 1003-1011

7. Data on file

КОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Оценка снижения риска появления новых костных осложнений по сравнению с конкурентами подтверждает эффективность Бондроната в первой линии терапии.

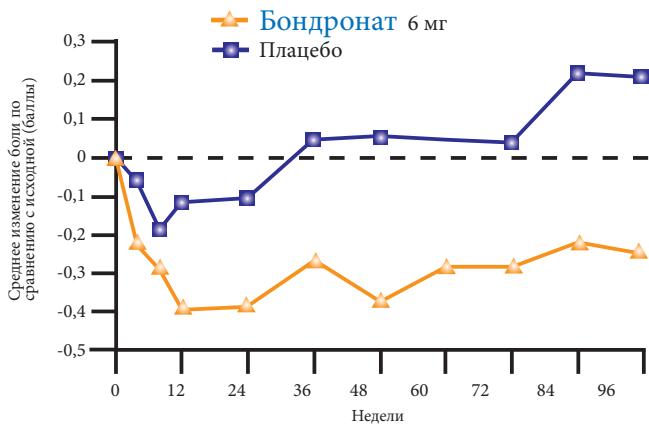
Бондронат®
ибандроновая кислота



ВОЗДЕЙСТВИЕ НА УРОВЕНЬ БОЛИ

Бондронат (6 мг в/в) ослабляет и поддерживает боль ниже исходного уровня.

Отличие от плацебо в teste суммы рангов Вилкоксана $P = 0,0005$.



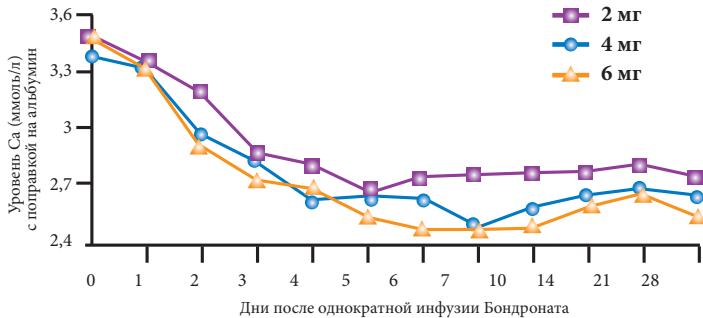
1. Данные компании F. Hoffman – La Roche Ltd

2. Рассчитано из Coleman et al SABCS 2002

3. Pavlakis N., Stockier M., The Cochrane Library 2002

**БОНДРОНАТ – ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ**

**Быстрое начало действия и долговременный
эффект однократной инфузии Бондроната⁸**



Изучение динамики уровней сывороточного кальция проводилось у 109 пациентов с выраженной гиперкальциемией на фоне злокачественных образований в течение 28 дней после однократной инфузии 2 мг, 4 мг или 6 мг Бондроната.

Введение Бондроната вызвало достоверное снижение уровня сывороточного кальция у всех пациентов по сравнению с исходным уровнем уже на второй день лечения ($p<0,05$).

На 7 день лечения нормокальциемия была достигнута:
у 42,1% пациентов – после введения 2 мг Бондроната;
у 62,2% пациентов – после введения 4 мг Бондроната;
у 70,6% пациентов – после введения 6 мг Бондроната.

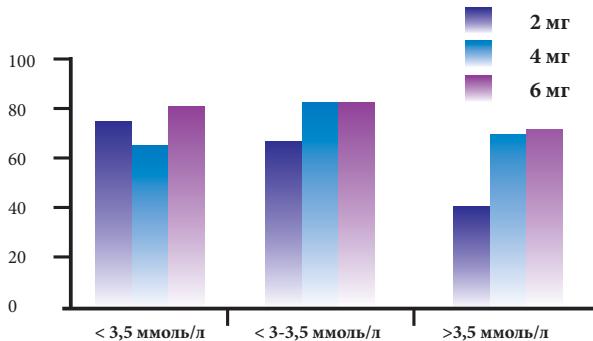
8. Adapted from Ralston, 1997

Бондронат – препарат выбора у пациентов с гиперкальциемией, обусловленной злокачественными образованиями



Результаты клинического исследования сравнительной эффективности однократной инфузии Бондроната и памидроната при лечении гиперкальциемии, обусловленной злокачественными образованиями (72 человека), выявили, что Бондронат приводит в более выраженному снижению уровня кальция. Через 4 дня после инфузии у больных, которым была, проведена инфузия Бондроната, снижение уровня кальция по сравнению со сравнению с исходным было на 22 % более выраженным, чем у больных, которым проводилась инфузия памидроната. Еще большее было различие у больных с тяжелой гиперкальциемией (уровень кальция с поправкой на альбумин превышал 3,5 ммоль/л): медиана снижения уровня кальция сыворотки у больных, получивших однократную инфузию Бондроната, на 40% превышала медиану снижения после однократной инфузии памидроната.⁹

Эффективность Бондроната в зависимости от дозы и исходного уровня кальция¹⁰



Эффективность Бондроната зависит от исходного уровня кальция и дозы Бондроната.
Достоверных различий в эффективности доз 4 и 6 мг отмечено не было.

9. Pecherstorfer M, ASCO 2005

10. Data on file

Применение Бондроната сопровождается, как правило, очень небольшим числом нетяжелых, быстро проходящих побочных эффектов.

Гипертермия, гриппоподобный синдром – 9,3%

Транзиторная (как правило) бессимптомная гипокальциемия при применении высоких доз – 2,0%

Гипофосфатемия – 1,2%

Бондронат, как правило, не вызывает местных побочных эффектов в месте инфузии.

Увеличение дозы Бондроната не сопровождается повышением частоты побочных эффектов.¹³

Бондронат в терапевтически рекомендованных дозах не обладает нефротоксичностью.¹⁴

Лечение Бондронатом хорошо сочетается с проведением противоопухолевой химиотерапии и эндокринотерапии.

13. Pechesterstofer M et al. J Clin Oncology 1996; 14, (1): 268-276)
14. Data on file

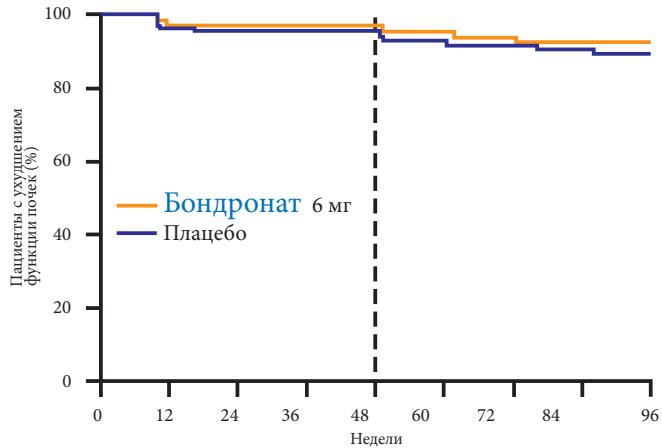
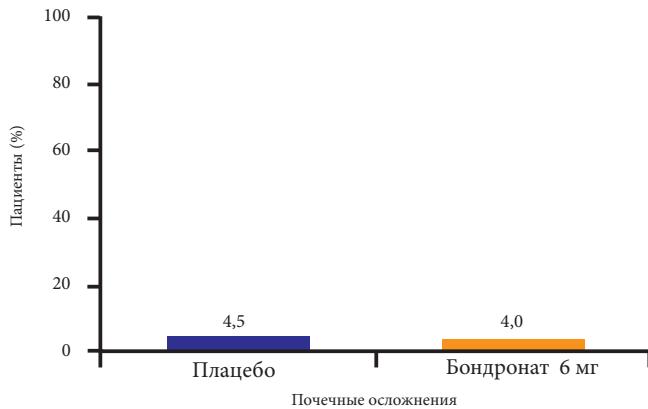
ПОЧЕЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Профиль почечной безопасности сравним с Плацебо у пациентов при раке груди и костными метастазами.

Ухудшения функции почек на фоне приема Бондроната через 1 год (2%) и 2 года (6%) и на фоне приема Плацебо через 1 год (4%) и 2 года (12%) (NS).

Нет серьезных почечных осложнений в открытом исследовании (до 4 лет лечения).

Частота нарушений функции почек у больных ВМЖ с костными метастазами, получавших Бондронат 6 мг или Плацебо.



Режим в/в введения каждые 4 недели,
продолжительность исследования – 24 недели.

Бондронат®
ибандроновая кислота

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
препарата БОНДРОНАТ (BONDRONAT)
концентрат для инфузий
1мг/1 мл и 2мг/2 мл**

Торговое название препарата
БОНДРОНАТ (BONDRONAT)

Международное непатентованное название
Ибандроновая кислота (ibandronic acid)

Химическое рациональное название

3-(N-метил-3-(метилпентамино)-1-гидроксипропан-1,1-дифосфоновой кислоты мононатрия моногидрат)

Лекарственная форма

Концентрат для инфузий в ампулах 1 мг/1 мл и 2 мг/2 мл

Состав

Одна ампула с 1 мл концентрата для приготовления разведенного раствора для внутривенной инфузии содержит:

Ибандроновой кислоты 1 мг
(в виде натрия моногидроибандроната 1,125 мг)

Одна ампула с 2 мл концентрата для приготовления разведенного раствора для внутреннего применения инфузий содержит:

Ибандроновой кислоты 2мг
(в виде натрия моногидроибандроната 2,25 мг)

Наполнители: натрия хлорид, уксусная кислота, натрия ацетат, вода для инъекций

Фармакологическое действие

Ибандроновая кислота относится к группе бисфосфонатов, оказывающих специфическое действие на костную ткань. Селективное действие основывается на высокой аффинности бисфосфонатов к минеральным компонентам кости. Бисфосфонаты действуют путем подавления активности остеокластов, хотя конкретный механизм неизвестен. В эксперименте *in vivo* ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную блокадой функций половых желез, ретинойдов, опухолевыми процессами или введением экстрактов опухолевой ткани. Подавление эндогенной костной резорбции было подтверждено в исследовании кинетики 45 Ca и при изучении высвобождения радиоактивно меченнего тетрагликозила, предварительно инкорпорированного в скелетные ткани. В дозах, значительно превышающих фармакологические эффективные, ибандроновая кислота не влияет на минерализацию костной ткани. Ингибирующее действие ибандроновой кислоты на опухолевые остеоситы и особенно на гиперкальциемию опухолевого гинеза проявляется в снижении концентрации кальция в сыворотке и уменьшении выведения кальция с мочой. Клинические исследования показали, что ингибирующее действие ибандроновой кислоты на индуцированный опухолью остеоситами, в частности, на сопутствующую опухолевому процессу гиперкальциемию сопровождается снижение уровня кальция в сыворотке и повышением экскреции кальция с мочой.

Фармакокинетика

Данные по фармакокинетике были получены после однократной инъекции 0,5; 1,0 и 2,0 мг ибандроновой кислоты здоровым добровольцам, а также после однократной инфузии 2,0; 4,0 или 6,0 мг препарата 20 женщинам, находившимся в постменопаузальном периоде. Препарат характеризуется следующими фармакокинетическими показаниями, не зависящими от дозы: период полувыведения терминальной фазы – 10–16 часов, общий клиренс – 130 мл/мин., почечный клиренс – 88 мл/мин., объем распределения – 150 л; в моче за период 0–32 часа обнаруживается 60% введенной дозы. После инфузии 2,4 или 6 мг ибандроновой кислоты фармакокинетические параметры зависят от дозы. Максимальная концентрация в сыворотке после однократной двухчасовой инфузии 6 мг препарата равняется 328 нг/мл, после разового внутривенного болюса введения 2 мг – 246 нг/мл. Связывание ибандроновой кислоты с белками не зависит от ее концентрации в сыворотке и составляет 99% при концентрации до 2000 нг/мл (при введении терапевтических доз концентрации препарата в плазме никогда не достигают этого уровня). Можно предположить, что длительное применение препарата сопровождается его связыванием с костной тканью, однако подтверждающих это клинических данных нет. Выделившиеся ибандроновой кислоты протекает двухфазно. Введенный внутривенно препарат выводится в неизменном виде, главным образом, через почки, остальное количество связывается с костной тканью.

Показания

Гиперкальциемия при опухолевых заболеваниях

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату; тяжелая почечная недостаточность (креатинин сыворотки > 5 мг/дл, или 442 мкмоль/л). Бондронат не следует назначать детям в связи с отсутствием клинического опыта, а также при беременности и лактации.

Способ применения

Бондронат в виде концентрата для инфузий применяется только в условиях стационара. Доза определяется с учетом следующих факторов. До начала лечения Бондронатом больному должна быть проведена адекватная гидратация с помощью 0,9% раствора хлорида натрия. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии и типа опухоли. Для большинства больных с тяжелой гиперкальциемией (концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин ≥ 3 ммол/л) разовая доза препарата составляет 4 мг. Больным с умеренной гиперкальциемией (концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин < 3 ммол/л) достаточно разовой дозы 2 мг. Наибольшая доза в клинических исследованиях равнялась 6 мг, однако усиления действия она не дала. Концентрация альбумин-корригированного кальция в сыворотке (ммоль/л) рассчитывается следующим образом: кальций сыворотки (ммоль/л) – [0,02 x альбумин (г/л)]+0,8; а концентрация альбумин-корригированного кальция в сыворотке в мг/дл рассчитывается следующим образом: кальций сыворотки (мг/дл)+0,8 x 4 – альбумин (г/л)]. В большинстве случаев повышенная концентрация кальция в сыворотке может нормализоваться в пределах 7 дней. Медиана времени до возникновения рецидива (повторного повышения сывороточной концентрации альбумин-корригированного кальция до > 3 ммол/л) после введения доз 2-4 мг равняется 18-19 дней, после введения 6 мг – 26 дней. Ограниченному числу больных (n=50) для устранения гиперкальциемии потребовалось две инфузии препарата. Повторное введение требуется при недостаточной эффективности первого или при рецидиве гиперкальциемии. Ибандроновую кислоту следует принять виде только внутривенной инфузии после разведения препарата. Для этого содержимое ампулы разводится в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия или в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводится капельно в течение 2 часов. Концентрат ибандроновой кислоты не следует смешивать с растворами, содержащими кальций. Необходимо тщательно следить, чтобы препарат вводился только внутривенно, и избегать его внутриартериального введения или попадания в окружающие ткани.

Побочные действия

Организм в целом: чаще всего – повышение температуры тела, иногда – гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах, которые в большинстве случаев спасительного лечения не требуют), и симптомы исчезают через несколько часов или дней); гиперчувствительность к препарату. Желудочно-кишечный тракт: отдельные случаи желудочно-кишечной непереносимости препарата.

Лабораторные изменения: часто снижение экскреции кальция почками сопровождается уменьшением концентрации фосфатов в сыворотке, не требующего терапевтического вмешательства; иногда – гипокальциемия. Органы дыхания: как при приеме других бисфосфонатов, вызывает бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, чувствительных к аспирину.

Меры предосторожности

У больных, получающих ибондронат, следует контролировать функции почек, уровень кальция, фосфора и магния в сыворотке. Рекомендации по дозированию препарата у больных с тяжелым поражением печени (печеночной недостаточности) отсутствуют, поскольку клинические исследования в этой группе больных не проводились. Рекомендуется избегать избыточной гидратации у больных группы риска по недостаточности кровообращения. Влияние Бондроната на скорость реакции, уровень бодрствования и сознание не изучалось.

Взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении бисфосфонатов с аминогликозидами, поскольку препарат обоих типов уменьшают уровень кальция в сыворотке на длительное время. Следует помнить о возможности гипомагниемии.

Передозировка

До настоящего времени сообщений об острой передозировке Бондроната не поступало. Поскольку по клиническим исследованиям большие дозы препарата оказывали токсическое действие на печень и почки, при передозировке необходимо контролировать функции этих органов. Клинически значимую гипокальциемию можно устраниить внутривенным введением глюконата кальция.

Форма выпуска и упаковка

Ампулы по 1 или 5 шт. в упаковке.

Срок годности

Срок хранения: 5 лет. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Приготовленный раствор для инфузии стабилен в течение 24 часов при 2-8 °C.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.

Производитель

"Ф.Хофман-Ля Рош Лтд.",
произведено "Рош Диагностикс ГмбХ.", Германия
Представительство в Москве: 125445, Смольная ул., д. 24 Д
Тел.: 258-27-77, факс: 258-27-71

Бондронат – мощный азотосодержащий
бисфосфонат третьего поколения

Бондронат – быстро и длительно нормализует
уровень кальция сыворотки крови

Бондронат – высокоэффективен в низких дозах

Бондронат – удобен в применении: однократная
двухчасовая инфузия

Бондронат – благоприятная системная и местная
переносимость

Бондронат – повышает качество жизни