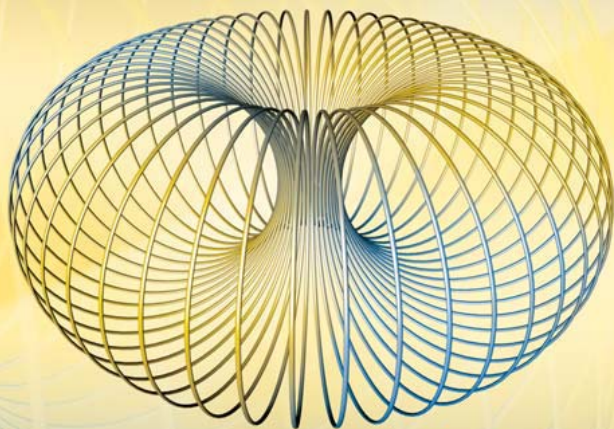


Бондронат®
ибандроновая кислота



НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ



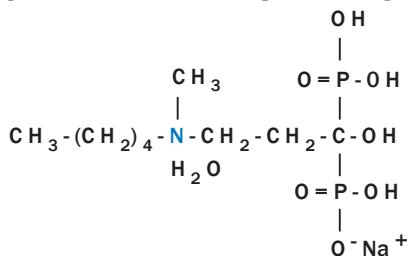
Бондронат®
ибандроновая кислота

 *Бережно
и легко*
Реш Онкология

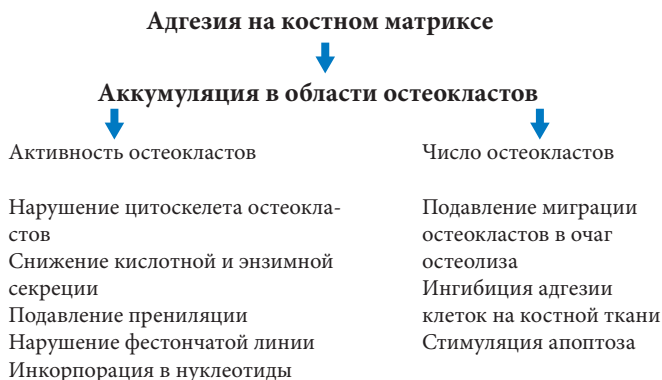
БОНДРОНАТ – ибандроновая кислота – мощный бисфосфонат третьего поколения. Бондронат относится к азотосодержащим бисфосфонатам. Механизм действия Бондроната, связан с его способностью ингибировать процесс прениляции (модификации белков в остеокластах), что приводит к их апоптозу.¹ Бисфосфонаты, не содержащие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

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

3-(N-метил-3-(метилпентиламино-1-гидроксипропан-1,1-дифосфоновой кислоты моноватрия 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. 1966; 56: 131-140

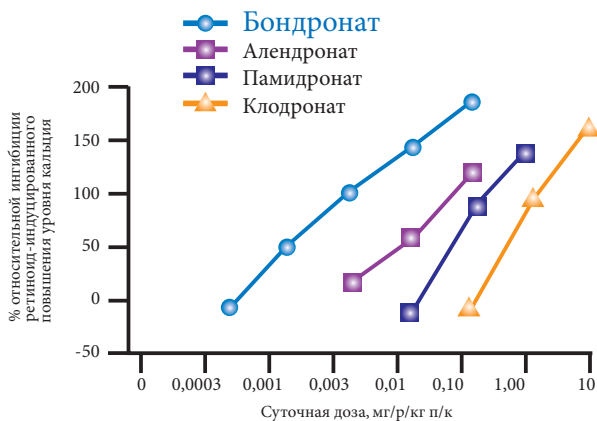
3. Adapted from Fleisch, 2000

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

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

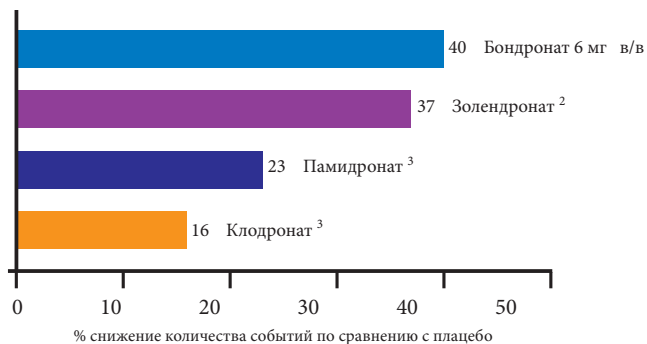
5. Adapted from Fleisch, 2000

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

7. Data on file

КОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

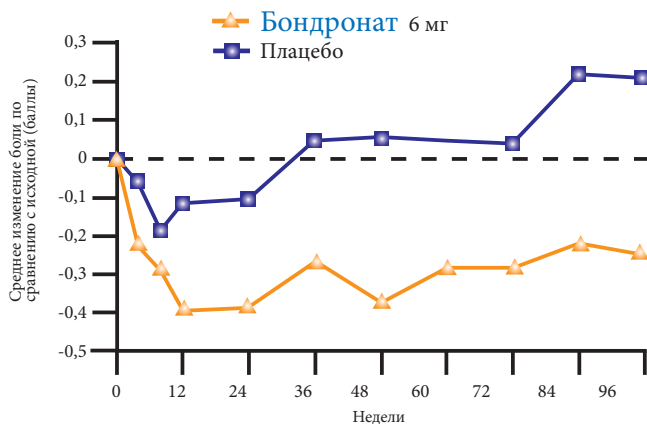
Оценка снижения риска появления новых костных осложнений по сравнению с конкурентами подтверждает эффективность Бондроната в первой линии терапии.



ВОЗДЕЙСТВИЕ НА УРОВЕНЬ БОЛИ

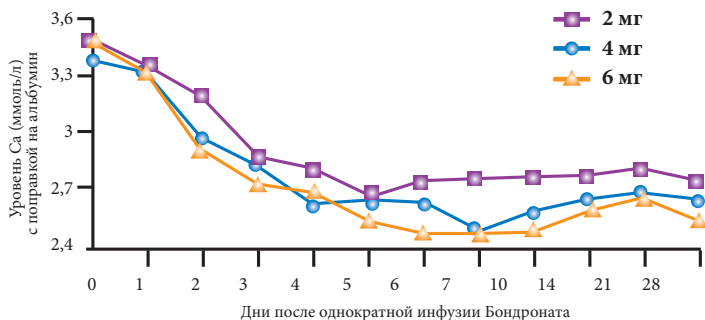
Бондронат (6 мг в/в) ослабляет и поддерживает боль ниже исходного уровня.

Отличие от плацебо в тесте суммы рангов Вилкоксона $P = 0,0005$.



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

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.

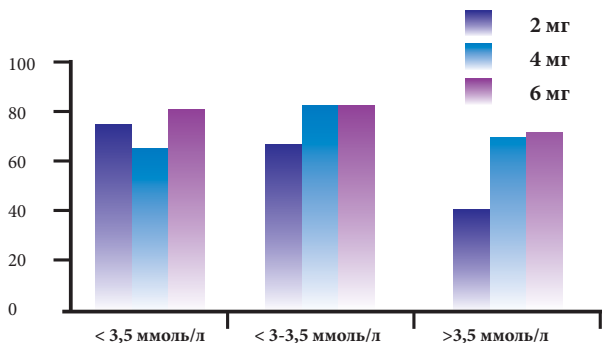
Введение Бондроната вызвало достоверное снижение уровня сывороточного кальция у всех пациентов по сравнению с исходным уровнем уже на второй день лечения ($p < 0,05$).

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.

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 к более выраженному снижению уровня кальция. Через 4 дня после инфузии у больных, которым была проведена инфузия Бондроната, снижение уровня кальция по 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

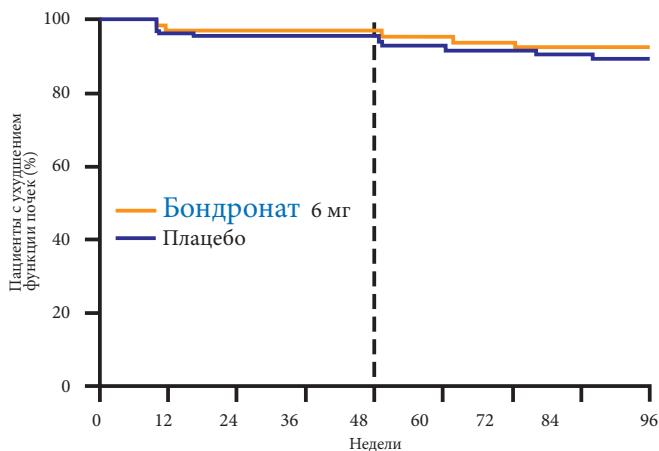
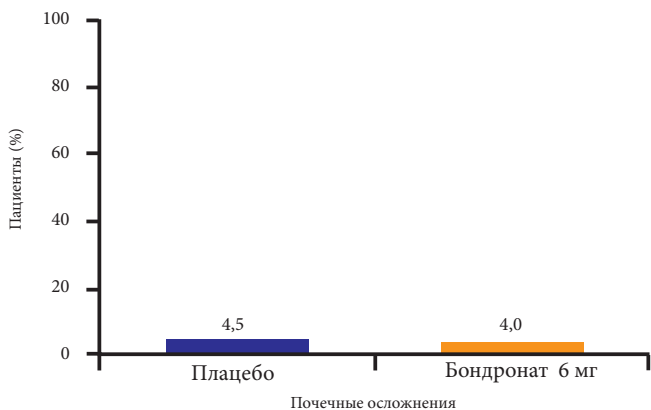
14. Data on file

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

Ухудшения функции почек на фоне приема Бондроната через 1 года (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.

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
препарата БОНДРОНАТ (BONDRONAT)
концентрат для инфузий**

1 мг/1 мл и 2 мг/2 мл

Торговое название препарата
БОНДРОНАТ (BONDRONAT)

Международное непатентованное название
Ибандроновая кислота (ibandronic acid)

Химическое рациональное название
3-(N-метил-3-(метилпентиламино-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 2 мг
(в виде натрия моногидроибандроната 2,25 мг)
Наполнители: натрия хлорид, уксусная кислота, натрия ацетат, вода для инъекций

Фармакологическая группа
Ингибитор костной резорбции

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, ретиноидами, опухолевыми процессами или введением экстрактов опухолевой ткани. Подавление эндогенной костной резорбции было подтверждено в исследованиях кинетики ^{45}Ca и при изучении высвобождения радиоактивно меченого тетрациклина, предварительно инкорпорированного в костные ткани. В дозах, значительно превышающих фармакологически эффективные, ибандроновая кислота не влияет на минерализацию костной ткани. Ингибирующее действие ибандроновой кислоты на опухолевый остеолит и особенно на гиперкальциемию опухолевого генеза проявляется в снижении концентрации кальция в сыворотке и уменьшении выведения кальция с мочой. Клинические исследования показали, что ингибирующее действие ибандроновой кислоты на индуцированный опухолью остеолит и, в частности, на сопутствующую опухолевому процессу гиперкальциемию сопровождается снижением 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 показателями, 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 болюсного 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 достигает этого уровня). Можно предположить, что длительное применение препарата сопровождается его связыванием с костной тканью, однако подтверждающих это клинических данных нет. Выведенные 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 болюсом 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 ммоль/л) разовая доза препарата составляет 4 мг. Болюсом с умеренной гиперкальциемией (концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин < 3 ммоль/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) – $[0,02 \times \text{альбумин (г/л)}] + 0,8$; а концентрация альбумин-корригированного кальция в сыворотке в мг/дл рассчитывается следующим образом: кальций сыворотки (мг/дл) + $0,8 \times 4 - \text{альбумин (г/л)}$. В большинстве случаев повышенная концентрация кальция в сыворотке может нормализоваться в пределах 7 дней. Медиана времени до возникновения рецидива (повторное повышение сывороточной концентрации альбумин-корригированного кальция до > 3 ммоль/л) после введения доз 2–4 мг равняется 18–19 дням, после введения 6 мг – 26 дням. Ограниченному числу больных (n=50) для устранения гиперкальциемии потребовалось две инфузии препарата. Повторное введение требуется при недостаточной эффективности первого или при рецидиве гиперкальциемии. Ибандронову кислоту следует вводить в 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.

Боковые действия
Организм в целом: чаще всего – повышение температуры тела, иногда – гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах, которые в большинстве случаев специфического 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 и при приеме других бисфосфонатов, вызывал бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, чувствительных к аспирину.

Меры предосторожности
У больных, получающих ибандронат, 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 аминокликозидами, поскольку препарат обоих типов уменьшает уровень кальция в сыворотке на длительное время. Следует помнить о возможности гипомagneмии.

Передозировка
До настоящего времени сообщений об острой передозировке Бондроната не поступало. Поскольку до клинических исследований большие дозы препарата оказывали токсическое действие на печень и почки, при передозировке необходимо контролировать функции этих органов. Клинически значимую гипокальциемию можно устранить 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 °С.

Условия хранения
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска
Отпускается по рецепту врача.

Производитель
"Ф. Хоффман-Ля Рош Ltd.",
произведено "Рош Диагностика ГмбХ", Германия
Представительство в Москве: 125445, Смольная ул., д. 24 Д
Тел.: 258-27-77, факс: 258-27-71

Бондронат®
ибандроновая кислота

 **Бережно
и метко**
Реш Онкология

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