

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**БОНДРОНАТ® (BONDRONAT®)**

### **Регистрационный номер**

П N013021/01

ЛС-001539

### **Торговое наименование**

Бондронат®

### **Международное непатентованное название**

Ибандроновая кислота

### **Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

### **Состав**

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:

*активное вещество:* ибандроновая кислота 1 мг (в виде ибандроната натрия моногидрата 1.125 мг);

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид – 8.600 мг, уксусная кислота 99% – 0.510 мг, натрия ацетата тригидрат – 0.204 мг, вода для инъекций.

### **Описание**

Прозрачная бесцветная жидкость.

### **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 остеолит 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-корректированного 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 остеолит, 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  $C_{max}$  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 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 препарат Бондронат® в виде таблеток 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; 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 неизменном виде почками. Невсосавшийся препарат после перорального введения выводится в неизменном 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 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<sub>0-24</sub> на 110% по сравнению со здоровыми добровольцами.

После однократной в/в инъекции 6 мг ибандроновой кислоты (15-минутная инфузия) средняя AUC<sub>0-24</sub> 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<sub>max</sub> 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.

### *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 гипопроотеинемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации ибандроновой кислоты в крови.

### *Пожилрой 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.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.

Гипокальциемия.

Детский возраст (отсутствие клинического опыта).

Беременность и период кормления грудью.

## **С осторожностью**

Повышенная чувствительность к другим бисфосфонатам.

Клиренс креатинина менее 50 мл/мин.

## **Беременность и период кормления грудью**

### *Беременность*

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<sup>®</sup> у беременных женщин нет.

#### *Период кормления грудью*

Неизвестно, выводится ли Бондронат<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> в период кормления грудью.

### **Способ применения и дозы**

Бондронат<sup>®</sup> в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяется в условиях стационара.

#### ***Стандартный режим дозирования***

##### Метастатическое поражение костей

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.

##### Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях

Бондронат<sup>®</sup> применяется только в виде 1-2-часовых внутривенных инфузий. Концентрат для приготовления раствора для инфузий разводят в 500 мл 0.9% раствора натрия хлорида или в 500 мл 5% раствора декстрозы.

Терапию препаратом Бондронат<sup>®</sup> 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 больным с тяжелой гиперкальциемией (альбумин-корригированный кальций сыворотки  $\geq 3$  ммоль/л или  $\geq 12$  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, применявшаяся в клинических исследованиях - 6 мг, 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 (ммоль/л) рассчитывается по формуле:

$$\text{кальций сыворотки (ммоль/л)} = [0.02 \times \text{альбумин (г/л)}] + 0.8$$

или в мг/дл:

$$\text{кальций сыворотки (мг/дл)} + 0.8 \times [4 - \text{альбумин (г/дл)}]$$

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

### ***Дозирование у особых групп пациентов***

#### ***Нарушение функции печени***

Коррекции дозы не требуется.

#### ***Нарушение функции почек***

#### **Метастатическое поражение костей**

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

Пациентам с умеренно выраженным (клиренс креатинина  $\geq 30$  и  $< 50$  мл/мин) или тяжелым нарушением почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) с метастатическим поражением костей, обусловленным раком молочной железы, следует проводить терапию против костных осложнений с учетом рекомендаций, представленных в таблице 1.

Таблица 1.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза/длительность инфузии <sup>1</sup>	Объем инфузии <sup>2</sup>
$\geq 50$ и $< 80$	6 мг/15 минут	100 мл
$\geq 30$ и $< 50$	4 мг/1 час	500 мл
$< 30$	2 мг/1 час	500 мл

<sup>1</sup> при введении 1 раз в 3-4 недели

<sup>2</sup> 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.

### ***Инструкции по применению, обращению и уничтожению***

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

С микробиологической точки зрения инфузионный раствор для внутривенного 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 часов при температуре 2-8°C, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий использовать однократно.

Перед применением раствор необходимо осмотреть на присутствие посторонних видимых частиц.

Препарат вводить только внутривенно.

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 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.

### **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 ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ); нечасто ( $\geq 0.1\%$ ,  $< 1\%$ ); редко ( $\geq 0.01\%$ ,  $< 0.1\%$ ); очень редко ( $< 0.01\%$  включая отдельные случаи).

### ***Лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях***

При внутривенном введении препарата Бондронат<sup>®</sup> в дозе 2 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 внутривенном введении препарата Бондронат<sup>®</sup> в дозе 6 мг с 4-х 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***

*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 P450. 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<sup>®</sup> 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 H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH желудка, не требуется.

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

### **Особые указания**

Бондронат<sup>®</sup> не следует применять у детей из-за отсутствия клинического опыта.

До начала терапии препаратом Бондронат<sup>®</sup> 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.

Препарат для парентерального применения вводят только внутривенно. 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<sup>®</sup> 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 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<sup>®</sup> 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 и 6 мг/6 мл

По 2 мл или 6 мл препарата во флакон из бесцветного стекла гидролитического типа 1 (ЕФ), укупоренный резиновой пробкой, ламинированной пленкой из этилентетрафторэтилена, обжатый алюминиевым колпачком с отрываемой пластиковой крышкой.

Каждый флакон 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°C.

Приготовленный раствор для инфузий стабилен в течение 24 часов при температуре 2-8°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

**Производитель**

Рош Диагностикс ГмбХ, Сендхофер Штрассе 116, Д-68305 Маннхайм, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

*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