

Ибандроновая кислота — Acidum ibandronicum

Раствор для в/в введения, таблетки 50 мг: 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. Раствор для в/в введения, таблетки 150 мг; 2,5 мг: постменопаузальный остеопороз (с целью предупреждения переломов).

Структурная формула

Русское название

Ибандроновая кислота

Латинское название вещества Ибандроновая кислота

Acidum ibandronicum (*род. Acidi ibandronici*)

Химическое название

[1-Гидрокси-3-(метилпентиламино)пропилиден]бисфосфоновая кислота (в виде натриевой соли)

Брутто-формула

$C_9H_{23}NO_7P_2$

Фармакологическая группа вещества Ибандроновая кислота

- Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани

Нозологическая классификация (МКБ-10)

- E83.5.0* Гиперкальциемия
- M81.0 Постменопаузный остеопороз
- M82.8.0* Остеопороз при злокачественных опухолях
- C41.9 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей неуточненное

Код CAS

114084-78-5

Характеристика вещества Ибандроновая кислота

Бифосфонат III поколения. Ибандронат натрия — белый или почти белый порошок, легко растворим в воде, практически нерастворим в органических растворителях.

Фармакология

Фармакологическое действие — ингибирующее костную резорбцию.

Действие ибандроната на костную ткань обусловлено его сродством к гидроксиапатиту — компоненту минерального матрикса кости. Подавляет

активность остеокластов, снижает резорбцию костной ткани. Оказывает ингибирующее действие на опухолевый остеолитиз. Ингибирующее действие на опухолевый остеолитиз и особенно на гиперкальциемию опухолевого генеза проявляется в снижении концентрации кальция в сыворотке и уменьшении выведения кальция с мочой. Регулирует содержание кальция в крови и костной ткани. Увеличивает костную массу, особенно в позвоночнике.

Однократная инфузия 2 мг препарата у пациентов с остеолитической гиперкальциемией, вызванной злокачественным опухолевым ростом, или при гуморальной опухолевой гиперкальциемии в течение 7 дней приводит к устойчивой (на несколько недель) нормализации уровня кальция в сыворотке крови. При повышении дозы максимально до 6 мг клиническая эффективность повышается незначительно. В дозах, значительно превышающих фармакологически эффективные, не влияет на минерализацию костной ткани. У женщин с постменопаузальным остеопорозом четырехкратное в/в введение каждые 3 мес сопровождалось повышением массы костной ткани в позвоночнике на 6,25%, а в проксимальных отделах бедренной кости — на 2,96%.

После однократной двухчасовой инфузии 6 мг $C_{\max}$ составляет 328 нг/мл, после разового в/в болюсного введения 2 мг — 246 нг/мл. После перорального приема быстро всасывается в верхних отделах ЖКТ. $T_{\max}$ — 0,5–2 ч (после приема натощак), абсолютная биодоступность — 0,6%. Одновременный прием пищи или напитков (кроме чистой воды) снижает биодоступность на 90%. Прием 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. Биодоступность снижается до 75% при приеме ибандроновой кислоты через 2 ч после еды. Концентрация ибандроновой кислоты в плазме увеличивается пропорционально дозе при в/в введении (в дозе до 6 мг) или при приеме внутрь (в дозе 100 мг). Концентрация в крови снижается быстро и достигает 10% от $C_{\max}$ через 3 ч после в/в введения и 8 ч после приема внутрь. Связывание с белками плазмы — около 90%. После попадания в системный кровоток 40–50% ибандроновой кислоты быстро проникает в костную ткань и накапливается в ней или выводится с мочой в неизмененном виде. Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется, нет. Кажущийся конечный объем

распределения — 90 л. Невсосавшийся после перорального приема препарат выводится в неизмененном виде с фекалиями. Выведение носит двухфазный характер. Терминальный $T_{1/2}$ — 10–60 ч. Общий клиренс — 130 мл/мин, почечный клиренс — 88 мл/мин, объем распределения — 150 л.

Применение вещества Ибандроновая кислота

Раствор для в/в введения, таблетки 50 мг: 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.

Раствор для в/в введения, таблетки 150 мг; 2,5 мг: постменопаузальный остеопороз (с целью предупреждения переломов).

Противопоказания

Гиперчувствительность, гипокальциемия; *для в/в введения* (дополнительно) — тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови >200 мкмоль/л (2,3 мг/дл) или Cl креатинина <30 мл/мин), беременность, кормление грудью, детский возраст (отсутствует опыт применения); *для таблеток 2,5 мг* (дополнительно) — нескорректированная гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена (должны быть скорректированы до начала лечения).

Ограничения к применению

Для таблеток 150 мг: тяжелое нарушение функции почек (Cl креатинина <30 мл/мин).

Применение при беременности и

кормлении грудью

Во время доклинических исследований не обнаружено признаков прямого эмбриотоксического или тератогенного действия. Неблагоприятные эффекты ибандроновой кислоты в исследованиях репродуктивной токсичности у животных были такими же, как у всех бифосфонатов — уменьшение количества эмбрионов, нарушение процесса родов, увеличение частоты висцеральных аномалий (синдром сужения лоханочно-мочеточникового сегмента). Опыта клинического применения у беременных женщин нет.

Категория действия на плод по FDA — C.

Выводится с молоком у животных. Через 24 ч концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови и молоке одинакова и соответствует 5% от максимальной. Неизвестно, выводится ли ибандроновая кислота с грудным молоком у женщин.

Побочные действия вещества Ибандроновая кислота

При в/в введении

Со стороны нервной системы и органов чувств: астения, головная боль, головокружение, инсомния, депрессия, увеит, склерит.

Со стороны органов ЖКТ: диспептические явления, диарея, запор, гастрит, гастроэнтерит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, боль в конечностях и костях, остеоартрит.

Со стороны респираторной системы: бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, бронхоспазм у больных с аспириновой бронхиальной астмой.

Со стороны мочеполовой системы: цистит, инфекции мочевыводящего тракта.

Прочие: лихорадка, гриппоподобный синдром, артериальная гипертензия, гипофосфатемия, снижение экскреции кальция почками, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, аллергические реакции, реакции в месте введения, флебит, тромбоз флебит.

При приеме внутрь

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, слабость.

Со стороны органов ЖКТ: диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, дисфагия, метеоризм, диарея, эзофагит, язва или стриктура пищевода, гастро-эзофагеальный рефлюкс, гастрит, дуоденит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия, мышечная скованность, мышечный спазм; в единичных случаях — остеонекроз челюсти.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Прочие: гипокальциемия, снижение активности ЩФ, гриппоподобный синдром, боль в спине.

Взаимодействие

Антациды и ЛС, содержащие поливалентные катионы (например алюминий, магний, железо), продукты, содержащие кальций, в т.ч. молоко и твердая пища, могут нарушать всасывание ибандроновой кислоты (их следует употреблять не ранее чем через 60 мин после ее перорального приема). Бифосфонаты и НПВС могут вызывать раздражение слизистой ЖКТ (следует проявлять особую осторожность при одновременном применении). Ранитидин (в/в) увеличивает биодоступность ибандроновой кислоты на 20%. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с H₂-антагонистами или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. Раствор для в/в введения несовместим с кальцийсодержащими растворами и другими растворами для в/в введения.

Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. В терапевтических концентрациях слабо связывается с белками плазмы крови, поэтому маловероятно, что она будет

вытеснять из участков связывания с белками другие ЛС.

Передозировка

Симптомы: клинически выраженная гипокальциемия (судороги, симптомы Труссо, Хвостека, Вейса, Шлезингера, удлинение интервала QT с изоэлектрическим интервалом ST), нарушение функции почек и печени.

Лечение: введение кальция глюконата (в/в) , гемодиализ (при критическом изменении плазменного уровня креатинина и электролитов).

Пути введения

Внутрь, в/в капельно.

Способ применения и дозы

Внутрь, в/в капельно. Внутрь, за 60 мин до первого в данный день приема пищи, жидкости (кроме воды) или других ЛС и пищевых добавок, проглатывают целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды, в положении «сидя» или «стоя» (не следует ложиться в течение 60 мин после приема препарата). Таблетки нельзя жевать или рассасывать из-за возможного изъязвления верхних отделов ЖКТ. Нельзя использовать минеральную воду, которая содержит много кальция. *Таблетки 2,5 мг:* 1 табл. 1 раз в сутки. *Таблетки 150 мг:* 1 табл. 1 раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца). В случае пропуска планового приема следует принять 1 табл. 150 мг, если до запланированного приема больше 7 дней, и далее принимать препарат 1 раз в месяц в соответствии с установленным графиком. Если до следующего запланированного приема менее 7 дней, необходимо ждать до следующего по плану приема и далее продолжать прием в соответствии с установленным графиком, т.к. нельзя принимать больше 1 табл. в неделю. *Таблетки 50 мг:* при метастатических поражениях кости — по 50 мг 1 раз в сутки.

В/в применяется только в условиях стационара. Перед использованием содержимое ампулы разбавляют необходимым количеством изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Доза определяется

индивидуально и зависит от степени тяжести гиперкальциемии и типа опухоли. У пациентов с выраженной кальциемией (сывороточный кальций с поправкой на сывороточный альбумин ≥ 3 ммоль/л) — однократное введение 4 мг. При умеренной кальциемии (< 3 ммоль/л) — 2 мг однократно. 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 следующим образом: кальций сыворотки (ммоль/л) – $[0,02 \times \text{альбумин (г/л)}] + 0,8$ или в мг/дл: кальций сыворотки (мг/дл) + $0,8 \times [4 - \text{альбумин (г/дл)}]$.

Меры предосторожности вещества Ибандроновая кислота

До начала применения ибандроновой кислоты следует скорректировать гипокальциемию и другие нарушения метаболизма костной ткани и электролитного баланса. Пациентам необходимо употреблять адекватное количество кальция и витамина D.

В процессе лечения необходимо контролировать функцию почек, проводить регулярный мониторинг уровня кальция, фосфора и магния в сыворотке крови (следует помнить о возможности гипомагниемии).

Рекомендации по дозированию препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют, поскольку клинические исследования в этой группе больных не проводились.

До начала лечения больному должна быть проведена адекватная гидратация с помощью 0,9% раствора натрия хлорида. Рекомендуется избегать избыточной гидратации у больных с недостаточностью кровообращения.

Необходимо тщательно следить, чтобы препарат вводился только в/в и избегать его в/а введения или попадания в окружающие ткани.

Перед каждой инъекцией следует определять уровень креатинина сыворотки крови.

При появлении признаков и симптомов возможного поражения пищевода (появление или усиление дисфагии, боль при глотании и/или за грудиной, изжога) следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу. Учитывая, что прием НПВС ассоциируется с раздражением ЖКТ, необходимо соблюдать осторожность при совместном назначении НПВС и ибандроновой кислоты.

При применении бифосфонатов 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 (химио- и лучевая терапия, кортикостероиды) и другие нарушения (анемия, коагулопатия, инфекции, заболевания десен). Большинство случаев отмечено при в/в назначении бифосфонатов, но отдельные случаи наблюдались у пациентов, получавших препараты внутрь.

Хирургическое стоматологическое вмешательство на фоне терапии бифосфонатами может усилить проявления остеонекроза челюсти. Неизвестно, снижает ли риск возникновения остеонекроза отмена бифосфонатов. Решение о проведении лечения необходимо принимать для каждого пациента индивидуально после оценки соотношения риск/польза.