

82
06.04.04

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-8848/16.04.04

054/13.04.04

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БОНДРОНАТ 50 mg / БОНДРОНАТ 50 mg
Филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Качествен състав

Ibandronic acid, monosodium salt, monohydrate
Ибандронова киселина, мононатриева сол, монохидрат.

Количествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg ибандронова киселина (като натриев ибандронат монохидрат).

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки с овална форма.
Бели до кремави на цвят, с гравирани надпис L2/LT.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Бондронат е показан за профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лечение или оперативно лечение) при пациентки с рак на гърдата и костни метастази.

4.2. Дозировка и метод на приложение

За перорално приложение.

Възрастни:

Препоръчаната доза е една филмирана таблетка от 50 mg дневно.

Бондронат таблетки трябва да се вземат след гладуване през нощта (най-малко часа) и преди първата храна или напитка за деня. Преди вземането на Бондронат таблетки трябва също така да се избягва и приемът на лекарствени продукти и хранителни добавки (включително калций). Неприемането на храна трябва да



продължи най-малко 30 минути след поглъщането на таблетката. Чиста вода може да се приема по всяко време в курса на лечение с Бондронат.

- Таблетките трябва да се поглъщат цели с пълна чаша чиста вода (180 до 240 мл), като пациентът е прав или седнал в изправено положение.
- Пациентите не трябва да лягат в продължение на 60 минути, след като са взели Бондронат.
- Пациентите не трябва да дъвчат или да смучат таблетката поради потенциален риск от орофарингеално разязвяване.
- Чистата вода е единствената напитка, която може да се взема с Бондронат. Моля, забележете, че някои минерални води може да имат по-висока концентрация на калций и поради това не трябва да се употребяват.

Специални указания за дозиране:

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се очаква необходимост от коригиране на дозата (виж раздел 5.2.).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане, когато клирънсът на креатинина е равен или по-голям от 30 мл/мин.

При креатининов клирънс под 30 мл/мин дозата е 50 мг веднъж седмично. Виж указанията за дозиране по-горе.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Деца и юноши

Безопасността и ефективността не са установени при пациенти под 18 години.

4.3. Противопоказания

Бондронат е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към ибандроновата киселина или някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Необходимо е внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

Хипокалциемията и другите нарушения на костния и минералния метаболизъм трябва да се лекуват ефективно преди започване на лечение с Бондронат. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти. Болните трябва да приемат допълнително калций и/или витамин D, ако приемът с храната е недостатъчен.



Пероралното приложение на Бифосфонати е било свързано с дисфагия, езофагит и язви на хранопровода или стомаха. Поради това пациентите трябва да обърнат специално внимание на инструкциите за дозиране (виж раздел 4.2.).

Лекарите трябва да са нащрек по отношение на признаци и симптоми на евентуална езофагеална реакция по време на лечението и пациентите трябва да са инструктирани да преустановят лечението с Бондронат и да потърсят лекарска помощ, ако развият симптоми на езофагеално дразнене, като поява или влошаване на дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или киселини.

Тъй като лечението с нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС) е свързано със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при едновременно перорално лечение с Бондронат.

Клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължителна терапия с Бондронат. Въпреки това, при пациенти, лекувани с Бондронат, се препоръчва да се проследяват бъбречната функция, серумния калций, фосфатите и магнезия според клиничната оценка на отделния пациент.

Бондронат таблетки съдържат лактоза и не трябва да се прилагат при пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, недостатъчност на лактаза или малабсорбция на глюкоза-галактоза.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Взаимодействия лекарство-храна

Има вероятност продуктите, съдържащи калций и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), включително мляко и храна, да повлияят резорбцията на Бондронат таблетки. Поради това при такива продукти, включително храна, приемът трябва да се забави най-малко 30 минути след пероралното приложение.

Бионаличността е била намалена с приблизително 75%, когато Бондронат таблетки са били прилагани 2 часа след стандартно хранене. Поради това се препоръчва таблетките да се вземат след период на гладуване през нощта (най-малко 6 часа), като гладуването трябва да продължи най-малко 30 минути след приема на дозата (виж раздел 4.2.).

Взаимодействия лекарство-лекарство

Не е наблюдавано взаимодействие с мелфалан/преднизолон при пациенти с мултиплен миелом.

Други проучвания на взаимодействията при жени в постменопауза са показали липса на потенциал за взаимодействие с тамоксифен или хормоно-заместителна терапия (естроген).

При здрави доброволци мъже и жени в постменопауза интравенозното приложение на ранитидин е предизвикало увеличение на бионаличността на



ибандроновата киселина с около 20% (което е в рамките на нормалната вариабилност на ибандроновата киселина), вероятно като резултат от намалената стомашна киселинност. Не се налага обаче коригиране на дозата, когато Бондронат се прилага с H₂-антагонисти или други лекарства, които увеличават стомашното рН.

По отношение на елиминирането няма вероятност за лекарствени взаимодействия от клинично значение. Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна секреция и не се подлага на биотрансформация. Секреторният път изглежда не включва известни системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други лекарствени вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове. Свързването с плазмените протеини в терапевтични концентрации е ниско и поради това е малко вероятно ибандроновата киселина да измести други лекарствени вещества.

Препоръчва се внимание, когато бифосфонати се прилагат с аминокликозиди, тъй като двете лекарства могат да понижат серумните калциеви нива за продължително време. Внимание трябва да се обърне и на възможното едновременно наличие на хипомагнезиемия.

По време на клиничните изпитвания Бондронат е бил прилаган едновременно с често използваните противоракови средства, диуретици, антибиотици и аналгетици без възникване на клинично доловими взаимодействия.

4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за използването на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучванията върху плъхове са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Не е известен потенциалният риск за хората. Поради това Бондронат не трябва да се използва по време на бременност.

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Проучванията върху кърмещи плъхове са показали наличието на ниски нива на ибандроната киселина в кърмата след интравенозно приложение. Следователно трябва да се внимава при предписване на Бондронат на кърмачки.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността да се шофира и да се използват машини.

4.8. Нежелани реакции

Профилът на безопасност на Бондронат е получен по време на контролирани клинични проучвания с одобрено показание и след перорално приложение на Бондронат в препоръчаните дози.



В обобщената база-данни от 2 пилотни клинични проучвания фаза III (286 пациенти, лекувани с Бондронат 50 мг) делът на пациентите, които са получили нежелана лекарствена реакция с възможна или вероятна причинно-следствена връзка с приложението на Бондронат е бил 27%.

Нежеланите реакции са подредени според честотата, като най-напред са изброени най-честите, при прилагането на следните правила: много чести ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), не чести ($\geq 0.1\%$ и $< 1\%$), редки ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$) и много редки ($\leq 0.01\%$).

В таблица 1 са изброени нежеланите лекарствени реакции от обобщените клинични изпитвания фаза III. Нежеланите лекарствени реакции, които са с еднаква честота в пациентите, третирани с лекарственото вещество и с плацебо, са изключени.

Табл. 1. Свързани нежелани събития, съобщавани често с честота по-голяма от плацебо

Нежелана лекарствена реакция	Плацебо р.о. ежедневно (n = 277 болни) Брой (%)	Бондронат р.о. ежедневно (n = 286 болни) Брой (%)
Метаболизъм и хранителни нарушения Хипокалциемия	14 (5.1)	27 (9.4)
Стомашно-чревни нарушения:		
Диспепсия	13 (4,7)	20 (7.0)
Гадене	4 (1,4)	10 (3.5)
Коремна болка	2 (0.7)	6 (2.1)
Езофагит	2 (0.7)	6 (2.1)
Общи нарушения Астения	2 (0,7)	4 (1.4)

Нежелани лекарствени реакции, възникващи с честота под 1%:

Следният списък дава информация относно нежеланите лекарствени реакции, съобщени по време на изпитване MF 4414 и MF 4434, възникващи по-често с Бондронат 50 мг отколкото с плацебо:

Не чести:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нарушения на нервната система:

Стомашно-чревни нарушения:

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Бъбречни и пикочни нарушения:

Общи нарушения:

Лабораторни изследвания:

анемия
дисгеузия (промяна на вкуса),
парестезии
коремна болка, сухота в устата,
дуоденална язва, кръвоизлив,
дисфагия, гастрит
сърбеж
азотемия (уремия)
болка в гърдите, грипозно
заболяване, неразположеност, болка
NOS
повишение на паратиреоидния хормон



4.9. Предозиране

До момента няма съобщение за предозиране на Бондронат филмирани таблетки.

Няма специфична информация за лечението на предозиране с Бондронат. Пероралното предозиране обаче може да доведе до събития от страна на стомашно-чревния тракт, като стомашно разстройство, киселини, езофагит, гастрит или язва. Трябва да се дадат мляко или антиациди за свързване на Бондронат, поради риска от езофагеално дразнене не трябва да се предизвиква повръщане и пациентът трябва да остане в напълно изправено положение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бифосфонати, АТС код: M05BA06

Ибандроновата киселина принадлежи към бифосфонатната група съединения, които действат специфично върху костите. Тяхното селективно действие върху костната тъкан се основава на високия афинитет на бифосфонатите към костните минерали. Бифосфонатите действат чрез инхибиране на остеокластната активност, въпреки че точният механизъм все още не е известен.

In vivo ибандроновата киселина предпазва от експериментално-индуцирана костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. Инхибирането на ендогенната костна резорбция е документирана също от ⁴⁵Са кинетични проучвания и чрез освобождаване на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, които са били значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина не е имала ефект върху костната минерализация.

Костната резорбция, дължаща се на злокачествено заболяване, се характеризира с прекомерна костна резорбция, която не е балансирана със съответното образуване на костно вещество. Ибандроновата киселина селективно инхибира остеокластната активност, като намалява костната резорбция и по този начин намалява скелетните усложнения от злокачественото заболяване.

Клиничните проучвания при пациентки с рак на гърдата и костни метастази са показали, че има дозо-зависим инхибиторен ефект върху остеолизата, оценена чрез маркерите за костна резорбция, и дозо-зависим ефект върху скелетните събития.



Профилактичният ефект върху скелетните събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази с Бондронат таблетки 50 мг е бил оценен в две рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с рак на гърдата и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани за получаване на плацебо (277 пациентки) или 50 мг Бондронат (287 пациентки). Резултатите от това изпитване са резюмирани по-долу.

Първични крайни точки за ефективност

Първичните крайни точки на изпитването са били степен на скелетна заболяемост (SMPR). Това е съставна крайна точка, която се състои от следните събития, свързани със скелета (ССС) като субкомпоненти:

- лъчелечение на кост за лечение на фрактури/заплашващи фрактури
- операция на кост за лечение на фрактури
- вертебрални фрактури
- невертебрални фрактури

Анализът на SMPR е бил коригиран за време и се счита, че едно или повече събития, възникващи в един период от 12 седмици, биха могли да бъдат потенциално свързани. Поради това за целите на анализа множествените събития са били преброени само веднъж през всеки период от 12 седмици. Обобщените данни от тези изследвания показват значително предимство на Бондронат 50 мг за перорално приложение над плацебо за намаление на СССР, измерени чрез SMRP ($p = 0.041$). Отбелязано е също така 38% намаление на риска от развитие на СССР при пациентките, лекувани с Бондронат, в сравнение с плацебо (относителен риск 0.62, $p = 0.003$). Резултатите от проучването на ефективността са резюмирани в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати от проучването на ефективността (пациентки с рак на гърдата с костни метастази)

	Всички събития, свързани със скелета (ССС)		
	Плацебо n = 277	Бондронат 50 мг n = 287	Стойности на p
SMPR (на пациенто-година)	1.15	0.99	p = 0.041
Относителен риск за СССР	-	0.62	p = 0.003

Вторични крайни точки за ефективност

Доказано е статистическо значимо подобрение на бала на костната болка при лечение с Бондронат 50 мг в сравнение с плацебо. Намалението на болката през цялото изследване е било постоянно под изходното ниво и се е съпровождало от значимо намаление на употребата на аналгетици в сравнение с плацебо. Влошаването на качеството на живот и статуса на изпълнение по значимо по-малко при пациентките, лекувани с Бондронат, в сравнение с плацебо. Концентрацията в урината на маркера за костна резорбция СТх (С-терминален телопептид, освобождаван от колаген тип I) е била значимо намалена в групата с



Бондронат в сравнение с плацебо. Това намаление на нивата на СТх в урината значимо е корелирало с първичните крайни точки за ефективност SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0.001$)). Вторичните резултати за ефективност са резюмирани в табличен вид и са представен в Таблица 3.

Таблица 3 Вторични резултати от проучването на ефективността (пациентки с рак на гърдата с костни метастази)

	Плацебо n = 277	Бондронат 50 мг n = 287	Стойности на p
Костна болка*	0.20	-0.10	p = 0.001
Употреба на аналгетици*	0.85	0.60	p = 0.019
Качество на живот*	-26.8	-8.3	p = 0.032
Бал на изпълнение по СЗО*	0.54	0.33	p = 0.008
СТх в урината**	10.95	-77.32	p = 0.001

* Средна промяна от изходното ниво до последната оценка

** Средна промяна от изходното ниво до последната оценка

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

След перорално приложение резорбцията на ибандроновата киселина в горните отдели на стомашно-чревния тракт е бърза. Максималните наблюдавани плазмени концентрации се достигат след 0.5 до 2 часа (средно 1 час) на гладно и абсолютната бионаличност е около 6%. Степента на резорбция се повлиява, когато се взема заедно с храна или напитки (с изключение на чистата вода). Бионаличността се намалява с около 90%, когато ибандроновата киселина се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността на гладно. Когато се взема 30 минути преди хранене, намалението на бионаличността е приблизително 30%. Няма значимо намаление на бионаличността, ако ибандроновата киселина се взема 60 минути преди хранене.

Бионаличността е била намалена с приблизително 75%, когато Бондронат таблетки са били прилагани 2 часа след стандартно хранене. Поради това се препоръчва таблетките да се вземат след гладуване през цялата нощ (минимум 6 часа), като гладуването продължи най-малко 30 минути след приема на дозата (виж раздел 4.2.).

Разпределение

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костта или се екскретира с урината. При човека видимият краен обем на разпределение е най-малко 90 л и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костта, е 40-50% от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини при човека е приблизително 87% при терапевтични концентрации и поради това взаимодействие от типа лекарство-лекарство, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Метаболизъм



Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминирание

Резорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението посредством костна абсорбция (изчислена на 40-50%), а останалото количество се елиминира непроменено през бъбреците. Нерезорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира непроменена във фекалиите.

Границите на наблюдаваните видими времена на полуелиминирание са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода, но видимото крайно време на полуелиминирание обикновено е в границата от 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат до 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа след интравенозно или перорално приложение съответно.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 мл/мин. Бъбречният клирънс (около 60 мл/мин при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между видимия общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костта.

Фармакокинетика в специални популации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

Раса

Няма данни за клинично значими етнически разлики между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост с креатининовия клирънс (CL_{Cr}). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 30 мл/мин). Лица с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≤ 30 мл/мин), получавали перорално 10 мг ибандронова киселина дневно в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации отколкото лицата с нормална бъбречна функция. Общият клирънс на ибандроновата киселина е бил намален до 44 мл/мин при лица с тежко бъбречно увреждане. След интравенозно приложение на 0.5 мг общият, бъбречният и небъбречният клирънс намаляват със съответно 67%, 77% и 50% при лица с тежко бъбречно увреждане. Не е наблюдавано обаче намаление на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Препоръчва се намаление на пероралната доза до една таблетка от 50 мг веднъж седмично при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} < 30 мл/мин) (виж раздел 4.2.).



Пациенти с чернодробно увреждане

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане. Освен това, тъй като в терапевтични концентрации ибандроновата киселина се свързва с плазмените протеини приблизително в 87%, малко вероятно е хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Пациенти в напреднала възраст

При един мултивариантен анализ възрастта не е била независим фактор за нито един от всички изследвани фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (виж раздела за бъбречно увреждане).

Деца и юноши

Няма данни за приложението на Бондронат при пациенти под 18-годишна възраст.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Както при другите бифосфонати, при изследвания върху животни е установено, че бъбреците са основният орган на системна токсичност. Токсични ефекти при животни са наблюдавани само след експозиция, достатъчна, за да се надхвърли максималната експозиция при човека, което показва малко значение за клиничната употреба.

Мутагенност/канцерогенност:

Не са наблюдавани признаци за канцерогенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за генетична активност на ибандроновата киселина.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при интравенозно или перорално третирани плъхове и зайци. Нежеланите ефекти на ибандроновата киселина при изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били очакваните за този клас лекарства (бифосфонати). Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия), увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер) и аномалии на зъбите при F1 поколение при плъховете.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Lactose monohydrate



Povidone
Cellulose, microcrystalline
Crospovidone
Stearic acid
Silica, anhydrous colloidal

Обвивка на таблетката:

Hypromellose
Titanium dioxide E171
Talc
Macrogol 6000

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

12 месеца

6.4. Условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Бондронат филмирани таблетки 50 мг се предлагат в блистери, съдържащи 7 таблетки, които се продават в опаковки, съдържащи 28 или 84 таблетки.

6.6. Указания при употреба

Няма специфични изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

