

## Кратка характеристика на продукта

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BONDRONAT 1 mg/ml / БОНДРОНАТ 1 мг/мл  
Концентрат за инфузионен разтвор

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### Качествен състав

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

#### Количествен състав

Една ампула с 1 ml концентрат за инфузионен разтвор (безцветен, бистър разтвор) съдържа 1,125 mg ибандронова киселина, натриева сол, монохидрат, съответстващ на 1 mg ибандронова киселина.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия с или без метастази.

#### 4.2. Дозировка и метод на приложение

BONDRONAT трябва да се използва само от лекари с опит при лечение на хиперкалциемия.

Възрастни и пациенти в напреднала възраст:

Преди лечение с BONDRONAT пациентите трябва да бъдат адекватно рехидратирани с 0,9% разтвор на натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и вида на тумора. По правило пациентите с остеолитични костни метастази се нуждаят от по-ниски дози в сравнение с пациентите с хуморален тип хиперкалциемия. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций\*  $\geq 3$  mmol/l или  $\geq 12$  mg/dl)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-6059/24.09.2002

625/17.09.2002

*[Signature]*



4 mg ще са достатъчна единична доза. При пациенти с умерена хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций\* < 3 mmol/l или < 12 mg/dl) 2 mg е ефективна доза. Най-високата доза, използвана в клиничните проучвания, е била 6 mg, но тази доза не прибавя допълнителна полза по отношение на ефикасността.

\*Бележка: Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)  
= серумен калций (mmol/l) – [0,02 x албумин (g/dl)] + 0,8 или  
Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)  
= серумен калций (mg/dl) + 0,8 x [4 - албумин (g/dl)]

За да се превърне албумин-коригираният серумен калций от mmol/l в mg/dl, трябва да се умножи по 4.

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Средното време до рецидивирание (повторно повишаване на албумин-коригирания серумен калций над 3 mmol/l) е било 18-19 дни при дози 2 mg и 4 mg. Средното време до рецидив е било 26 дни при доза 6 mg.

Ограничен брой пациенти (50 пациенти) са получили втора инфузия при хиперкалциемия. Повторното лечение може да се има пред вид при рецидивираща хиперкалциемия или недостатъчна ефикасност.

BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия. За тази цел съдържанието на ампулите трябва да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид (или към 500 ml 5% разтвор на декстроза) и да се влива в продължение на повече от два часа.

Тъй като случайното интра-артериално приложение на продуктите, които не се препоръчват специално за тази цел, както и паравенозното приложение, може да причинят тъканно увреждане, трябва да се внимава BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор да се прилага интравенозно.

#### 4.3. Противопоказания

BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага при известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества и при тежка бъбречна недостатъчност (серумен креатинин > 5 mg/dl или 442 µmol/l).

Внимание е необходимо при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се използва при деца поради липса на клиничен опит.

BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се използва по време на кърмене.



#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Бъбречната функция, серумният калций, фосфат и магнезий трябва да бъдат строго мониторираны при пациенти, лекувани с BOND RONAT концентрат за инфузионен разтвор.

Тъй като няма клинични данни, не могат да се дадат препоръки за дозиране при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Трябва да се избягва прекомерна хидратация при пациенти с риск от сърдечна недостатъчност.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Не е наблюдавано взаимодействие на ибандронова киселина, приложена едновременно с тамоксифен или мелфалан/преднизолон.

Препоръчва се внимание, когато се прилагат бифосфонати с аминогликозиди, 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.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Няма достатъчно данни за използването на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучванията върху репродукцията при животни установяват леки нежелани ефекти върху плода и ибандронова киселина е намерена в кърмата на кърмещи плъхове (виж раздел 5.3). Не е известен потенциалният риск за хората.

Следователно BOND RONAT концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се използва по време на бременност. Използването на BOND RONAT по време на кърмене е противопоказано.

#### **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**

Данните за безопасността на BOND RONAT са получени от контролирани клинични проучвания с одобреното показание и след интравенозно приложение на BOND RONAT в препоръчаните дози. Лечението най-често е било свързано с повишаване на телесната температура. Рядко се съобщава за грипоподобен синдром, състоящ се от повишена температура, студени тръпки, болки по костите и/или мускулите. В повечето случаи не е било необходимо специфично лечение и симптомите са отзвучавали след няколко часа/дни.



**Табл. 1. Брой (процент) на пациентите с нежелани събития при контролирани клинични проучвания след лечение с BONDRONAT**

Нежелана реакция	Брой (процент)
<b>Много чести</b>	
Повишена температура	39 (11,1)
<b>Чести</b>	
Хипокалциемия	10 (2,8)
Болка по костите	6 (1,7)
<b>Не чести</b>	
Грипоподобен синдром	2 (0,6)
Миалгия	1 (0,3)
Студени тръпки	1 (0,3)

Забележка: Данните за дозите 2 mg и 4 mg ибандронова киселина са сборни. Събитията са отбелязани, независимо от определяне на причинно-следствената връзка.

Често намалената бъбречна екскреция на калций е придружена от понижаване на нивата на серумните фосфати, което не налага терапевтични мерки. Серумното ниво на калций може да се намали до хипокалциемични стойности.

Приложението на BONDRONAT много рядко е било свързано със реакции на свръхчувствителност. Съобщава се за изолирани случаи на внезапен бронхоспазъм и възможна връзка с ангиоедем.

Приложението на други бифосфонати е било свързано с бронхоспазъм при пациенти с астма, чувствителни към ацетилсалицилова киселина.

#### **4.9. Предозиране**

До момента няма опит с остро отравяне с BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като по време на предклиничните проучвания с високи дози е било установено, че бъбреците и черният дроб са прицелни органи за токсичност, трябва да бъде мониторирана функцията на бъбрека и черния дроб. Клинично значимата хипокалциемия трябва да се коригира чрез венозно приложение на калциев глюконат.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Бифосфонати, АТС код: M05BA

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.

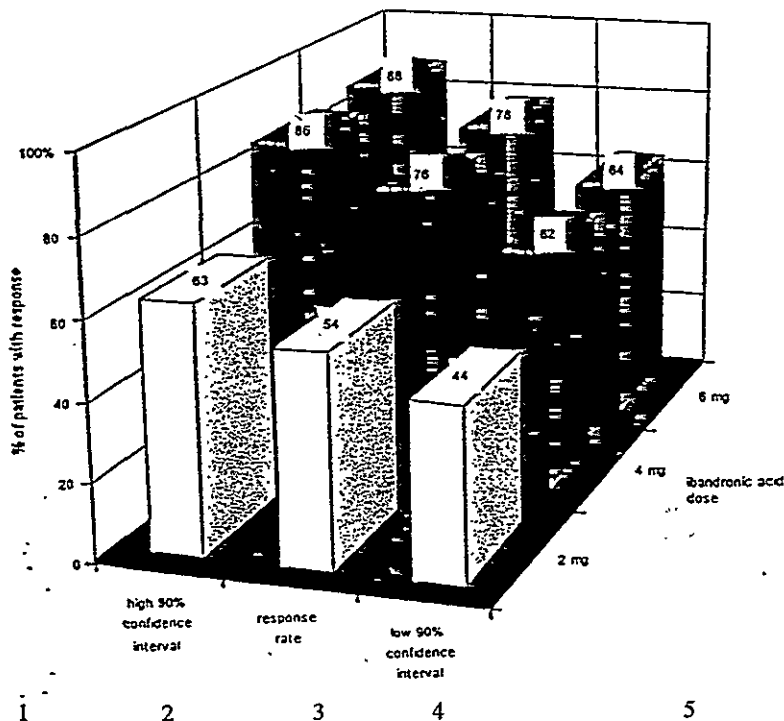


In vivo ибандроновата киселина предпазва от експериментално-индуцирана костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. Инхибирането на ендогенната костна резорбция е документирана също от Ca 45 кинетични проучвания и чрез освобождаване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

Клиничните проучвания доказват, че инхибиторният ефект на ибандроновата киселина върху тумор-индуцираната остеолiza и специално върху тумор-индуцираната хиперкалциемия се характеризира с понижаване на серумния калций и екскреция на калция чрез урината.

В клинични проучвания при лечение на пациенти с изходно ниво на албумин-коригиран серумен калций  $\geq 3,0$  mmol/l след адекватна рехидратация в препоръчаните терапевтични дозови граници са получени следните честоти на отговор със съответните интервали на доверителност.



1. % на пациенти с отговор
2. Горна граница на 90% интервал на доверителност
3. Честота на отговор
4. Долна граница на 90% интервал на доверителност
5. Доза на ибандроновата киселина

При тези пациенти и дозировки, средното време за постигане на нормални стойности на калция е било 4 до 7 дни. Средното време за рецидивирание (повторно повишаване на албумин-коригирания серумен калций над  $3,0$  mmol/l) е било от 18 до 26 дни.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните данни са били проучвани след еднократно инжектиране на 0,5, 1,0 и 2,0 mg ибандронова киселина на здрави доброволци, както и след еднократна инфузия на 2,0, 4,0 и 6,0 mg ибандронова киселина на 20 жени в менопауза. Установени са били следните фармакокинетични данни, независимо от дозата:

Крайно време на полуелиминиране:	10-16 часа
Общ телесен клирънс:	130 ml/min
Бъбречен клирънс:	88 ml/min
Отделяне на белязана ибандронова киселина в бъбреците (0-32 h)	60%
Обем за разпределение:	150 l

Елиминирането на ибандроновата киселина протича в две фази. Интравенозно приложеното лекарство се екскретира непроменено главно чрез бъбреците и останалото количество е свързано с костната тъкан.

След 2-часова инфузия на 2, 4 и 6 mg ибандронова киселина фармакокинетичните параметри са пропорционални на дозата. Най-високата постигната серумна концентрация след еднократна 2-часова инфузия на 6 mg е била 328 ng/ml и след еднократна интравенозна инжекция на 2 mg 246 ng/ml.

Фармакокинетиката на ибандроновата киселина е зависима от бъбречната функция, тъй като бъбречният и общият клирънс са свързани в линейна зависимост с креатининовия клирънс. Приложението на еднократна интравенозна доза от 0,5 mg ибандронова киселина при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е довело до 77% намаление на бъбречния клирънс и 3-кратно повишаване на AUC в сравнение с лицата с нормална бъбречна функция. Установено е леко повишаване на  $t_{1/2}$  (42,2 h срещу 36,8 h), без промяна в коефициента на обема на разпределение в равновесно състояние. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 40 – 70 ml/min) AUC на ибандроновата киселина е била повишена с около 50%, но бъбречната екскреция на ибандроновата киселина е била непроменена в сравнение с лицата с нормална бъбречна функция.

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти с хиперкалциемия или чернодробна недостатъчност.

Свързването на ибандроновата киселина с плазмените протеини е независимо от серумната концентрация. До концентрация 2000 ng/ml свързването с протеините е 99%. Това ниво никога не се достига с терапевтични дози.

Може да се предположи, че ибандроновата киселина се свързва дълготрайно с костната тъкан. Няма налични клинични данни.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност



Остра токсичност:

Най-високата нелетална еднократна интравенозна доза е била 17 mg/kg телесно тегло при мишки и плъхове.

Субхронична токсичност:

При интравенозно приложение над 4 седмици ибандроновата киселина се е понасяла добре до 0,28 mg/kg телесно тегло дневно при плъхове и до 0,09 mg/kg телесно тегло дневно при кучета.

Бъбрекът е основният орган на токсичността, индуцирана от ибандроновата киселина. Първите признаци на увреждане на бъбреците са били наблюдавани при 0,94 mg/kg дневно при плъхове и 0,28 mg/kg дневно при кучета в 4-седмични проучвания. При кучета черният дроб е бил също прицелен орган за токсичността. Слабо изразени признаци на чернодробно увреждане са били наблюдавани при някои животни при дози 0,94 mg/kg дневно.

Генотоксичност

Ибандроновата киселина не е била мутагенна в извършените мутагенни изследвания.

Изследвания за локална поносимост:

Изследванията за локална поносимост показват, че интравенозният път на приложение е добре поносим.

Репродуктивни проучвания:

Леки нежелани ефекти върху плода са били незначително намаляване на феталното телесно тегло при плъхове и зайци и повишен брой вариации на вътрешните органи (синдром бъбречно легенче – уретер) при плъхове, който е наблюдаван при бифосфонатите като клас лекарства. При плъхове ибандроновата киселина преминава в кърмата. Двадесет и четири часа след еднократна интравенозна доза (0,08 mg/kg) концентрацията в кърмата и плазмата е била подобна и е съответствала на 5% от концентрацията, измерена след 2 часа. Когато се инжектира на бременни плъхове, плодовете задържат около 0,02% от приложената доза след 2 часа, което е било намалено до 0,008% след 24 часа.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Sodium chloride  
Acetic acid (99%)  
Sodium acetate  
Water for injections



## **6.2. Несъвместимости**

За да се избегнат потенциални несъвместимости, BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разреден само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза.

## **6.3. Срок на годност**

5 години.

След разтваряне: 24 часа.

## **6.4. Условия за съхранение**

Да се съхранява при 15°C – 25°C.

След разтваряне: Да се съхранява при 2°C – 8°C (в хладилник).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, потребителят носи отговорност за продължителността и условията на съхранение, които не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

## **6.5. Данни за опаковката**

BONDRONAT се предлага в опаковки, съдържащи 1 или 5 ампули (1 ml ампули от стъкло I-ви хидролитичен тип).

## **6.6. Указания при употреба**

Само за еднократна употреба. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на твърди частици.

Препоръчва се стриктно спазване на интравенозното парентерално приложение на BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор.

Да се използва само изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на декстроза като инфузионен разтвор.

BONDRONAT концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**





EU/1/96/012/001  
EU/1/96/012/003

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

25 юни 1996 г. (5 ампули)  
27 август 1997 г (1 ампула)

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

