

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11533/05.10.05	
№80/9.08.05	<i>Менеджър</i>

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BONDRONAT 2 mg/2ml / БОНДРОНАТ 2 мг/2мл
Концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Качествен състав

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

Количествен състав

Една ампула с 2 ml концентрат за инфузионен разтвор (безцветен, бистър разтвор) съдържа 2,25 mg ибандронова киселина, натриева сол, монохидрат, съответстващ на 2 mg ибандронова киселина.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Бондронат е показан за

- Профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчелечение или оперативно лечение) при пациентки с рак на гърдата и костни метастази.
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия с или без метастази.

4.2. Дозировка и метод на приложение

За интравенозно приложение.

Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази

Препоръчаната доза за профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази е 6 mg интравенозно през 3-4 седмици. Инфузията трябва да се прави в продължение на 1 час. При инфузия



ампулата(ите)/флакона(ите) трябва да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид (или към 500 ml 5% разтвор на декстроза).

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

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* ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) 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.

*Забележка: Концентрациите на албумин-коригиран серумен калций се изчисляват по следния начин:

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} = \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/dl)}] + 0,8$$

ИЛИ

$$\text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} = \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}]$$

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 флаконите 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 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 BONDRODAT концентрат за инфузионен разтвор да се прилага интравенозно.

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 за профилактика на скелетните събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази трябва да се намали на 2 мг през 3-4 седмици, приложени в продължение на 1 час.

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

BONDRODAT концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага при известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

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

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

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

За разлика от другите бифосфонати, клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължителна терапия с BONDRODAT. Въпреки това, при пациенти, лекувани с BONDRODAT, се препоръчва да се проследяват бъбречната функция, серумния калций, фосфатите и магнезия според клиничната оценка на отделния пациент.

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.



Хипокалцемията и другите нарушения на костния и минералния метаболизъм трябва да се лекуват ефективно преди започване на лечение с BONDRONAT при метастатично костно заболяване. 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.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

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).

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 се прилагат бифосфонати 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 хипомагниезимия.

По време на клиничните изпитвания BONDRONAT 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 BONDRONAT 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 ибандронова киселина в кърмата след интравенозно приложение. Следователно трябва да се внимава при предписване на BONDRONAT 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

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 ($\leq 0.01\%$).

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Профилът на безопасност на BONDRONAT е получен по време на контролирани клинични проучвания с това показание и след интравенозно приложение на BONDRONAT в препоръчаните дози. Лечението най-често е било свързано с повишаване на телесната температура. Понякога се съобщава за грипозодобен 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 при тумор-индуцирана хиперкалциемия след лечение с BONDRONAT

Нежелано събитие	Честота Брой (%) (n = 356)
Метаболизъм и хранителни нарушения Чести: Хипокалциемия	10 (2,8)
Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения: Чести: Болка в костите Не чести: Миалгия	6 (1,7) 1 (0,3)
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение: Много чести: Пирексия Не чести: Грипозодобно заболяване Ригор	39 (11,1) 2 (0,6) 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.

Други нежелани събития, възникващи с по-ниска честота:

Нарушения на имунната система:

Много редки: Свръхчувствителност NOS



Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
Много редки: Ангионевротичен оток

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:
Много редки: Бронхоспазъм NOS.

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

Профилактика на скелетните събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази

Профилът на безопасност на BONDRONAT за интравенозно приложение при пациентки с рак на гърдата и костни метастази, е получен по време на контролирани клинични проучвания с това показание и след интравенозно приложение на BONDRONAT в препоръчаните дози.

В таблица 2 са изброени нежеланите събития от пилотното проучване фаза III (152 пациентки, лекувани с BONDRONAT 6 мг), съобщени като далечно, възможно или вероятно свързани с изследваното лекарство, които са възниквали често и с по-голяма честота в групата с активно лечение в сравнение с плацебо.

Таблица 2 Нежелани събития, свързани с лечението с Бондронат 6 мг i.v., възникващи често и с по-голяма честота от плацебо при пациентки с метастатично костно заболяване, дължащо се на рак на гърдата

Нежелана лекарствена реакция	Плацебо (n = 157) Брой (%)	Bondronat 6 mg (n = 152) Брой (%)
Инфекции и опаразитяване: Инфекция NOS	1 (0.6)	2 (1.3)
Ендокринни нарушения: Паратироидни нарушения NOS	1 (0.6)	2 (1.3)
Нарушения на нервната система: Главоболие	4 (2.5)	9 (5.9)
Замайване	2 (1.3)	4 (2.6)
Дизгеузия (промяна на вкуса)	0 (0.0)	2 (1.3)
Очни нарушения: Катаракта	1 (0.6)	2 (1.3)
Сърдечни нарушения: Бедрен блок NOS	1 (0.6)	2 (1.3)
Дихателни, торакални и медиастинални нарушения: Фарингит	0 (0.0)	3 (2.0)
Гастро-интестинални нарушения: Диария NOS	1 (0.6)	8 (5.3)
Диспепсия	5 (3.2)	6 (3.9)
Повръщане NOS	2 (1.3)	5 (3.2)
Стомашно-чревна болка NOS	2 (1.3)	4 (2.6)
Нарушение на зъбите NOS	0 (0.0)	3 (2.0)
Нарушения на кожата и подкожната		



тъкан:		
Нарушения на кожата NOS	0 (0.0)	2 (1.3)
Екхимоза	0 (0.0)	2 (1.3)
Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения:		
Миалгия	6 (3.8)	8 (5.3)
Артралгия	1 (0.6)	2 (1.3)
Ставни нарушения NOS	0 (0.0)	2 (1.3)
Остеоартрит NOS	0 (0.0)	2 (1.3)
Общи нарушения:		
Астения	8 (5.1)	10 (6.6)
Грипоподобно заболяване	2 (1.3)	8 (5.3)
Периферен оток	2 (1.3)	3 (2.0)
Жажда	0 (0.0)	2 (1.3)
Изследвания:		
Повишение на гама-GT	1 (0.6)	4 (2.6)
Повишение на креатинина	1 (0.6)	3 (2.0)

Следните събития са възникнали рядко (един пациент в групата с Bondronat): гастроентерит NOS, орална кандидоза, вагинит, доброкачествена кожна неоплазма, анемия NOS, кръвна дискразия NOS, хипофосфатемия, нарушения на съня, тревожност, склонност към афект, амнезия, парестезия около устата, хиперестезия, хипертония, лезия на нервно коренче NOS, невралгия NOS, мигрена, мозъчно-съдово нарушение NOS, паросмия, глухота, сърдечно-съдово нарушение NOS, сърцебиене, миокардна исхемия, хипертензия, варикозни вени NOS, лимфедем, белодробен оток, стридор, гастрит NOS, хейлит, дисфагия, разязвявания в устата, холелитиаза, обрив NOS, алопеция, цистит NOS, бъбречна киста NOS, задръжка на урината, тазова болка NOS, болка на мястото на инжектиране, повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, намаление на телото, нараняване, хипотермия.

4.9. Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с BONDRODAT 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: 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.

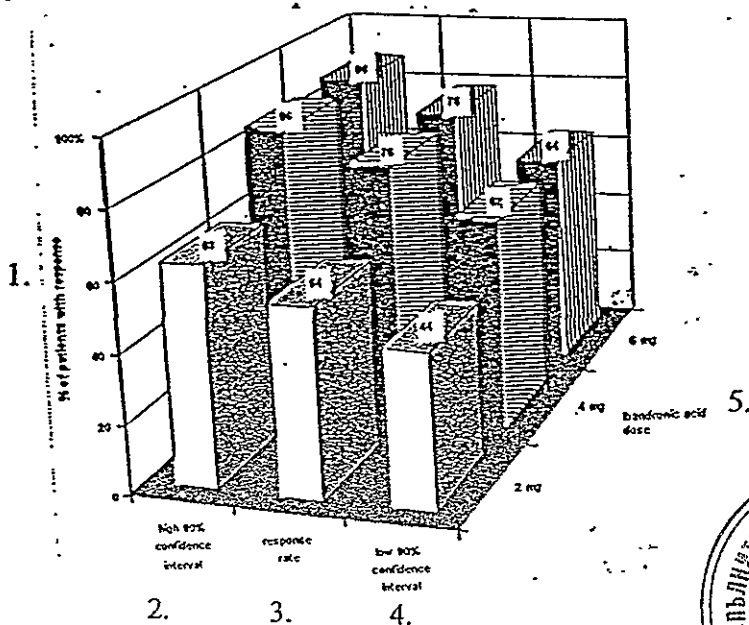
В дози, които са били значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина не е имала ефект върху костната минерализация.

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.

Клинични проучвания при лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Клиничните проучвания при хиперкалциемия, дължаща се на злокачествено заболяване, показват, че инхибиторният ефект на ибандроновата киселина върху тумор-индуцираната остеолиза 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.

Клинични проучвания при профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази

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 Bondronat 6 мг, приложен интравенозно, е бил оценен в едно рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с рак на гърдата и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани за получаване на плацебо (158 пациентки) или 6 мг Bondronat (154 пациентки). Резултатите от това изпитване са резюмирани по-долу.

Първични крайни точки за ефективност

Първичните крайни точки на изпитването са били степен на скелетна заболеваемост (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 множество събития са били преброени само веднъж за целите на анализа. Данните от това изследване показват значително предимство на Bondronat 6 мг за интравенозно приложение над плацебо за намаление на СССР, измерени чрез коригирана по време SMRP ($p = 0.004$). Броят на СССР е бил също така значимо намален в групата с Bondronat 6 мг и е отбелязано 40% намаление на риска от СССР в сравнение с плацебо (относителен риск 0.6, $p = 0.003$). Резултатите от проучването на ефективността са резюмирани в Таблица 3.



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

	Всички събития, свързани със скелета		
	Плацебо n = 158	Bondronat n = 154	Стойности на p
SMPR (на пациенто-година)	1.48	1.19	p = 0.004
Брой на събития (на пациент)	3.64	2.65	p = 0.025
Относителен риск за CCC	-	0.60	p = 0.003

Вторични крайни точки за ефективност

Доказано е статистическо значимо подобрение на бала на костната болка при лечение с Bondronat 6 мг за интравенозно приложение 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. Влошаването на качеството на живот е било значимо по-малко при пациентките, лекувани с Bondronat, в сравнение с плацебо. Тези вторични резултати за ефективност са резюмирани в табличен вид и са представен в Таблица 4.

Таблица 4 Вторични резултати от проучването на ефективността (пациентки с рак на гърдата с костни метастази)

	Плацебо n = 158	Bondronat n = 154	Стойности на p
Костна болка*	0.21	-0.28	p < 0.001
Употреба на аналгетици*	0.90	0.51	p = 0.083
Качество на живот	-45.4	-10.3	p = 0.004

*Средни промени от изходното ниво до последната оценка

При пациентките, лекувани с Bondronat, е наблюдавано значимо понижаване на маркерите на костна резорбция в урината (пиридинолин и дезоксипиридинолин), което е било статистически значимо в сравнение с плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

След 2-часова инфузия на 2, 4 и 6 mg ибандронова киселина фармакокинетичните параметри са пропорционални на дозата.

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.

Елиминиране

Границите на наблюдаваните видими времена на полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода, но видимото крайно време на полуживот 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. Не е наблюдавано системно кумулиране, когато ибандроновата киселина е прилагана интравенозно веднъж на 4 седмици в продължение на 48 седмици на пациенти с метастатично костно заболяване.

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). 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 интравенозната доза до 2 мг, приложена в продължение на 1 час през 3-4 седмици, 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 Vondronat 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 ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при интравенозно третиране 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

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

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, 5 и 10 ампули (2 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

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В Р. БЪЛГАРИЯ

П-6060/27.09.2002



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

27.09.2002

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

10.11.2003

