

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bondronat 2 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 2 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 2 mg ибандронова киселина (ibandronic acid) (като натриев монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bondronat е показан при възрастни за:

- Профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчетерапия или хирургия) при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без метастази

4.2 Дозировка и начин на приложение

На пациентите, лекувани с Bondronat, трябва да се даде листовка и напомняща карта на пациента.

Лечението с Bondronat трябва да се започне само от лекари с опит в лечението на рак.

Дозировка

Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg интравенозна инжекция, която се прилага през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути. Инфузия с по-кратка продължителност (т.е. 15 минути) трябва да се прилага само при пациенти с нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане. Няма данни, характеризиращи прилагането на инфузия с по-кратка продължителност при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min. Лекарите, предпоставящи лекарството, трябва да направят справка в раздела *Пациенти с бъбречно увреждане* (вж. точка 4.2) за препоръки относно дозировката и приложението при тази група пациенти.

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Преди лечение с Bondronat пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и видът 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 е 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:

$$\begin{aligned} \text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} &= \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{или} \\ \text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} &= \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}] \end{aligned}$$

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

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Медианата на времето до рецидив (връщане към нива на албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е 18-19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

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

Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациенти с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Продължителност на инфузията от 15 минути не е изследвана при пациенти с рак и креатининов клирънс < 50 ml/min.

Популация в старческа възраст (>65 години)

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Bondronat при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития – да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа

Само за еднократно приложение. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

Трябва да се внимава Bondronat концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хипокалциемия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушения на костния и минералния метаболизъм

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

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато Bondronat се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bondronat при онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели, открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с Bondronat, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата,лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Bondronat всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи рани, или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Bondronat.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Bondronat до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов канал

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов канал при приложение на бифосфонати, предимно във връзка с продължителна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов канал включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори като инфекция или травма. Възможността за остеонекроза на външния слухов канал трябва да се има предвид при пациенти, получаващи бифосфонати, със симптоми от страна на ухото, включително хронична инфекция на ухото.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурация фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката, характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти, лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури.

Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура (вж. точка 4.8).

Атипични фрактури на други дълги кости

Има съобщения и за атипични фрактури на други дълги кости, като улната и тибията, при пациенти, получаващи дългосрочно лечение. Както при атипичните фрактури на фемура, тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти изпитват продромална болка преди появата на пълна фрактура. В случаите на фрактура на улната това може да е свързано с повтарящо се стресово натоварване, свързано с дългосрочната употреба на помощни средства за ходене (вж. точка 4.8).

Пациенти с бъбречно увреждане

Клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължителна терапия с Bondronat. Въпреки това, при пациенти, лекувани с Bondronat, се препоръчва да се проследяват бъбречната функция, серумния калций, фосфатите и магнезия според клиничната оценка на отделния пациент (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Тъй като няма клинични данни, не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Пациенти със сърдечно увреждане

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

Пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати

Неообходимо е повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

Помощни вещества с известно действие

Bondronat практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

Препоръчва се повишено внимание, когато се прилагат бифосфонати с аминокликозиди, тъй като двете вещества могат да понижат нивата на серумния калций за продължително време. Внимание трябва да се обърне и на възможното едновременно наличие на хипомагнезиемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ибандроновата киселина при бременни жени. Експерименталните проучвания при плъхове показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това Bondronat не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата. Експерименталните проучвания при плъхове с лактация са показали наличие на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Bondronat не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хора. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета. При

проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Bondronat не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщени нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта и очно възпаление (вж. подточка „описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия най-често се свързва с повишаване на телесната температура. Не толкова често се съобщава за намаляване на серумния калций под нормалните граници (хипокалциемия). В повечето случаи не се изисква специфично лечение и симптомите отзвучават след няколко часа/дни.

При профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, лечението най-често се свързва с астения, последвана от повишаване на телесната температура и главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции от основните проучвания фаза III (Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия: 311 пациенти, лекувани с Bondronat 2 mg или 4 mg; Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази: 152 пациентки, лекувани с Bondronat 6 mg) и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са изброени според системо-органната класификация по MedDRA и категорията по честота. Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при интравенозно приложение на Bondronat

Системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Цистит, вагинит, орална кандидоза			
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени		Доброкачествена неоплазма на кожата			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия, кръвна дискразия			

Системо- органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност†, , бронхоспазм †,ангиоедем†, анафилактич на реакция/шок† **	Обостряне на астма
Нарушения на ендокринната система	Паратиреоид но нарушение				
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалцием ия**	Хипофосфате мия			
Психични нарушения		Нарушение на съня, тревожност, афективна лабилност			
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване, дисгеузия (промяна на вкуса)	Мозъчно- съдово нарушение, лезия на нервно коренче, амнезия, мигрена, невралгия, хипертония, хиперестезия, периорална парестезия, паросмия			
Нарушения на очите	Катаракта		Очно възпаление† **		
Нарушения на ухото и лабиринта		Глухота			
Сърдечни нарушения	Бедрен блок	Миокардна ишемия, сърдечно- съдово нарушение, сърцебиене			
Респираторни, гърдни и медиастинални и нарушения	Фарингит	Белодробен оток, стридор			

Системо- органи класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Стомашно- чревни нарушения	Диария, повръщане, диспепсия, стомашно- чревна болка, нарушение на зъбите	Гастроенте- рит, гастрит, язви в устата, дисфагия, хейлит			
Хепатобилиар ни нарушения		Холелитиаза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нарушение на кожата, екхимоза	Обрив, алопеция		Синдром на Stevens- Johnson†, еритема мултиформе†, булозен дерматит†	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна- та тъкан	Остеоартрит, миалгия, артралгия, ставно нарушение, болка в костите		Атипични субтроханте рни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта†** Остеонекроза на външния слухов канал (нежелана реакция на класа бифосфонати) †	Атипични фрактури на дълги кости, различни от фемура
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Ретенция на урината, бъбречна киста			
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата		Тазова болка			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, Грипоподобно заболяване**, периферен оток, астения, жажда	Хипотермия			

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Изследвания	Повишение на гама-GT, повишение на креатинина	Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, намаляване на теглото			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Нараняване, болка на мястото на инжектиране			

**Вижте допълнителната информация по-долу

†Установени при постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Понижената бъбречна екскреция на калций може да се съпровожда с понижаване в серумните фосфатни нива, което не изисква терапевтични мерки. Серумните нива на калций също може да спаднат до стойности на хипокалциемия.

Грипоподобно заболяване

Наблюдавано е грипоподобно заболяване с висока температура, студени тръпки, костна и/или мускулна болка. В повечето случаи не се изисква специално лечение и симптомите отшумяват след няколко часа/дни.

Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

Атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура

Въпреки че патофизиологията е неясна, данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура при продължителна терапия с бифосфонати на постменопаузална остеопороза, особено след употреба от три до пет години. Абсолютният риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на дълги кости (нежелана реакция на класа бифосфонати) остава много нисък.

Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит, при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с Bondronat концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози е установено, че бъбреците и черният дроб са прицелни органи за токсичност, трябва да се мониторира функцията на бъбреците и черния дроб. Клинично значимата хипокалциемия трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, 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 ясен.

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 документирано също от ⁴⁵Са кинетични проучвания и чрез освобождаване на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина няма 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 при злокачествено заболяване показват, че инхибиторният ефект на ибандроновата киселина върху тумор-индуцирана остеолiza и специално върху тумор-индуцирана хиперкалциемия се характеризира с понижаване на серумния калций и екскреция на калция чрез урината.

В клинични проучвания при пациенти с изходно ниво на албумин-коригиран серумен калций $\geq 3,0 \text{ mmol/l}$ след адекватна рехидратация в препоръчителните терапевтични дозови граници, са получени следните степени на отговор със съответните доверителни интервали.

Доза на ибандроновата киселина	% Пациенти с отговор	90% Доверителен интервал
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

При тези пациенти и дозировки, медианата на времето до достигане на нормални стойности на калция е 4 до 7 дни. Медианата на времето до рецидив (връщане до стойности на албумин-коригирания серумен калций над 3,0 mmol/l) е 18 до 26 дни.

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

Клиничните проучвания при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази са показали, че има доза-зависим инхибиторен ефект върху костната остеолiza, оценена чрез маркери за костна резорбция, и доза-зависим ефект върху скелетните събития.

Профилактичният ефект върху скелетните събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази с Bondronat 6 mg, приложен интравенозно, е оценен при едно рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III с продължителност от 96 седмици.

Пациентките с рак на млечната жлеза и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани за получаване на плацебо (158 пациентки) или 6 mg Bondronat (154 пациентки). Резултатите от това изпитване са обобщени по-долу.

Първични крайни точки за ефикасност

Първичната крайна точка на изпитването е честотата на периода със скелетна морбидност (SMRP). Това е съставна крайна точка, която се състои от следните събития, свързани със скелета (ССС) като субкомпоненти:

- лъчетерапия на кост за лечение на фрактури/потенциални фрактури
- хирургична костна интервенция за лечение на фрактури
- вертебрални фрактури
- невертебрални фрактури

Анализът на SMRP е 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 проучване показват значително предимство на Bondronat 6 mg за интравенозно приложение спрямо плацебо за намаление на СССР, измерени чрез коригирана за време SMRP ($p = 0,004$). Броят на СССР е бил също така значимо намален в групата с Bondronat 6 mg и е отбелязано 40% намаление на риска от СССР спрямо плацебо (относителен риск 0,6, $p = 0,003$). Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати за ефикасност (пациентки с рак на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Всички събития, свързани със скелета (ССС)		
	Плацебо n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-стойност
SMPR (за пациенто-година)	1,48	1,19	p = 0,004
Брой на събития (за пациент)	3,64	2,65	p = 0,025
Относителен риск за СССР	-	0,60	p = 0,003

Вторични крайни точки за ефикасност

Доказано е статистически значимо подобрение на бала на костната болка при лечение с Bondronat 6 mg за интравенозно приложение в сравнение с плацебо. Намалението на болката е било постоянно под изходното ниво по време на цялото проучване 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, спрямо плацебо. Тези вторични резултати за ефикасност, обобщени в табличен вид, са представени в Таблица 3.

Таблица 3 Вторични резултати за ефикасност (пациентки с рак на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Плацебо n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-стойност
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

*Средна промяна от изходното ниво до последната оценка

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

При едно проучване при 130 пациентки с метастазирал рак на млечната жлеза е сравнявана безопасността на Bondronat, прилаган чрез инфузия с продължителност 1 час или 15 минути. Не е наблюдавана разлика в показателите на бъбречната функция. Общият профил на нежеланите събития на ибандроновата киселина след 15 минутна инфузия отговаря на известния профил на безопасност при по-голяма продължителност на инфузията и не се отбелязват нови данни по отношение на безопасността, свързани с продължителност на инфузията 15 минути.

Продължителност на инфузията 15 минути не е проучвана при пациенти с рак и креатининов клирънс <50 ml/min.

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Безопасността и ефикасността на Bondronat при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Няма налични данни.

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 хора привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костта, е 40-50% от циркулиращата доза. Свързването с протеините в плазмата при хора е приблизително 87% при терапевтични концентрации и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода на оценяване, но привидният терминален полуживот обикновено е в границите на 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат до 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа съответно след интравенозно или перорално приложение. 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 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между наличния общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път на бъбречно елиминиране не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при 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

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е свързана с креатининовия клирънс (CL_{Cr}). При лица с тежко бъбречно увреждане (средно изчислен CL_{Cr} = 21,2 ml/min), средната AUC_{0-24h}, коригирана спрямо дозата, се увеличава със 110% в сравнение със здравите доброволци. При клиничното фармакологично изпитване WP18551, след интравенозно приложение на еднократна доза от 6 mg (инфузия с продължителност 15 минути), средната AUC₀₋₂₄ се повишава съответно с 14% и 86% при лица с леко (среден изчислен CL_{Cr} = 68,1 ml/min) и умерено (среден изчислен CL_{Cr} = 41,2 ml/min) бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци (среден изчислен CL_{Cr} = 120 ml/min). Средната C_{max} не се е повишила при пациенти с леко бъбречно увреждане и се е увеличила с 12% при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 50 и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 30 и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} < 30 ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при рак на гърдата и метастатично костно заболяване, се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат 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 протеините приблизително в 87%, малко вероятно е хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

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 (вж. раздела за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Както и при другите бифосфонати е установено, че бъбреците са основният прицелен орган на системна токсичност.

Мутагенност/карциногенност:

Не са наблюдавани признаци за карциногенен 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. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - при 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били очакваните за този клас лекарствени продукти (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 поколението при плъховете.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Оцетна киселина (99%)
Натриев ацетат
Вода за инжекции

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 глюкоза.

Bondronat не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

6.3 Срок на годност

5 години

След разтваряне: 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне. След разтваряне: Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Bondronat се предлага в опаковки, които съдържат 1 флакон (флакон от 2 ml от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/012/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 юни 1996 г.

Дата на последно подновяване: 25 юни 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bondronat 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Съдържа 88,1 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели до почти бели филмирани таблетки, с елипсовидна форма и с надпис “L2” от едната страна и “IT” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bondronat е показан при възрастни за профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчетерапия или хирургия) при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Bondronat трябва да се започне само от лекари с опит в лечението на ракови заболявания.

Дозировка

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка от 50 mg дневно.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 50$ и < 80 ml/min).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 50 ml/min) се препоръчва коригиране на дозата на една филмирана таблетка от 50 mg през ден (вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), препоръчителната доза е една филмирана таблетка от 50 mg веднъж седмично. Вижте указанията за дозиране по-горе.

Популация в старческа възраст (>65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Bondronat при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Bondronat таблетки трябва да се приемат на гладно (без да е била приемана през нощта храна или напитки поне 6 часа) и преди първия прием на храна или напитка за деня. Прилагането на лекарствени продукти и хранителни добавки (включително калций) трябва също така да се избягва преди приема на Bondronat таблетки. Пациентът трябва да продължи да се въздържа от приемане на храна или напитки поне 30 минути след като е приел таблетката. Вода може да се пие по всяко време на курса на лечение с Bondronat (вж. точка 4.5).

Не трябва да се използва вода с високо съдържание на калций. Препоръчва се да се използва бутилирана вода с ниско минерално съдържание, ако има опасения за потенциално високи нива на калций в чешмяната вода (твърда вода).

- Таблетките трябва да се поглъщат цели с пълна чаша вода (180 до 240 ml), като пациентът е прав или седнал в изправено положение.
- Пациентите не трябва да лягат в продължение на 60 минути след приема на Bondronat.
- Пациентите не трябва да дъвчат, смучат или разтрошават таблетката поради възможността от орофарингеално разязвяване.
- Водата е единствената напитка, с която трябва да се приема Bondronat.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ибандронова киселина или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хипокалциемия
- Аномалии на хранопровода, които забавят изпразването му, напр. стриктура или ахалазия
- Невъзможност да се стои или седи в изправено положение за поне 60 минути

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушения на костния и минерален метаболизъм

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

Стомашно-чревна дразнене

Перорално приложените бифосфонати може да предизвикат локално дразнене на лигавицата на горния дял на стомашно-чревния тракт. Поради възможност от такива дразнещи ефекти и потенциалното влошаване на подлежащото заболяване, Bondronat трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни проблеми на горния дял на стомашно-чревния тракт (напр. известен хранопровод на Barrett, дисфагия, други заболявания на хранопровода, гастрит, дуоденит или язви).

Съобщават се нежелани реакции, напр. езофагит, езофагеални язви и езофагеални ерозии, в някои случаи тежки и налагащи хоспитализация, рядко съпроводени с кървене или последвани от стриктура или перфорация на хранопровода, при пациенти, лекувани с перорални бифосфонати. Рискът от тежки нежелани реакции от страна на хранопровода изглежда е по-голям при пациенти, които не спазват указанията за прилагане и/или продължават да приемат перорални бифосфонати след появата на симптоми, показателни за езофагеално дразнене.

Пациентите трябва да обръщат особено внимание на указанията за прилагане и на спазването им (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да внимават за появата на някакви признаци или симптоми, сигнализиращи за възможна реакция от страна на хранопровода, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да преустановят приема на Bondronat и да потърсят лекарска помощ, ако получат дисфагия, одинофагия, ретростернална болка, нова поява или влошаване на киселини.

Въпреки, че не е наблюдаван повишен риск по време на контролираните клинични изпитвания, има постмаркетингови съобщения за стомашни и дуоденални язви при употреба на перорални бифосфонати, някои от които тежки и с усложнения.

Ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Тъй като приложението на ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) и бифосфонати е свързано със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при едновременно приложение.

Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bondronat при онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели, открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с Bondronat, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Bondronat всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи рани, или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Bondronat.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Bondronat до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов канал

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов канал при приложение на бифосфонати, предимно във връзка с продължителна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов канал включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори като инфекция или травма. Възможността за остеонекроза на външния слухов

канал трябва да се има предвид при пациенти, получаващи бифосфонати, със симптоми от страна на ухото, включително хронична инфекция на ухото.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката, характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти, лекувани с бифосфонати, които са получили разместена фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури.

Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура (вж. точка 4.8).

Атипични фрактури на други дълги кости

Има съобщения и за атипични фрактури на други дълги кости, като улната и тибията, при пациенти, получаващи дългосрочно лечение. Както при атипичните фрактури на фемура, тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти изпитват продромална болка преди появата на пълна фрактура. В случаите на фрактура на улната това може да е свързано с повтарящо се стресово натоварване, свързано с дългосрочната употреба на помощни средства за ходене (вж. точка 4.8).

Бъбречна функция

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

Редки наследствени проблеми

Bondronat таблетки съдържат лактоза и не трябва да се прилагат при пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати

Неообходимо е повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие лекарствен продукт - храна

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

Бионаличността е намалена с приблизително 75%, когато Bondronat таблетки са прилагани 2 часа след стандартно хранене. Поради това се препоръчва таблетките да се вземат на гладно

(без да е била приемана през нощта храна или напитки поне 6 часа), като пациентът трябва да продължи да се въздържа от приемане на храна или напитки поне 30 минути, след като е приел дозата (вж. точка 4.2).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

H₂-блокери или други лекарствени продукти, които повишават стомашното рН

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 нормалните граници на вариабилност на бионаличността на ибандроновата киселина), вероятно в резултат от намалената стомашна киселинност. Не се налага обаче коригиране на дозата, когато Bondronat се прилага с H₂-блокери или лекарствени продукти, които увеличават стомашното рН.

Ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Тъй като приложението на ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) и бифосфонати е свързано със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Аминогликозиди

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ибандроновата киселина при бременни жени. Експерименталните проучвания при плъхове показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това Bondronat не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата. Експерименталните проучвания при плъхове с лактация са показали наличие на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Bondronat не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хора. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета. При проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Bondronat не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщени нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта, стомашно-чревно дразнене и очно възпаление (вж. подточка „описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4). Лечението най-често се свързва с намаляване на серумния калций под нормалните граници (хипокалциемия), последвано от диспепсия.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции от 2 основни проучвания фаза III (Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази: 286 пациентки, лекувани с Bondronat 50 mg приложен перорално) и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са изброени според системо-органната класификация по MedDRA и категорията по честота. Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при перорално приложение на Bondronat

Системо- органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия			
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност†, бронхоспазъм†, ангиоедем†, Анафилактична реакция/шок†**	Обостряне на астма
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалциемия**				
Нарушения на нервната система		Парестезия, дисгеузия (промяна на вкуса)			
Нарушения на очите			Очно възпаление†**		
Стомашно- чревни нарушения	Езофагит, коремна болка, диспепсия, гадене	Кръвоизлив, дуоденална язва, гастрит, дисфагия, сухота в устата			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус		Синдром на Stevens- Johnson†, еритема мултиформе†, булозен дерматит†	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан			Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта†** Остеонекроза на външния слухов канал (нежелана реакция на класа бифосфонати)†	Атипични фрактури на дълги кости, различни от фемура
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Азотемия (уремия)			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Гръдна болка, грипоподобно заболяване, неразположение , болка			
Изследвания		Повишение на паратиреоидния хормон в кръвта			

******Вижте допълнителната информация по-долу

†Установени при постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Понижената бъбречна екскреция на калций може да се съпровожда с понижаване в серумните фосфатни нива, което не изисква терапевтични мерки. Серумните нива на калций също може да спаднат до стойности на хипокалциемия.

Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

Атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура

Въпреки че патофизиологията е неясна, данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура при продължителна терапия с бифосфонати на постменопаузална остеопороза, особено след употреба от три до пет години. Абсолютният риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на дълги кости (нежелана реакция на класа бифосфонати) остава много нисък.

Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит, при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, 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 ясен.

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 документирано също от ⁴⁵Са кинетични проучвания и чрез освобождаване на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина няма 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 млечната жлеза и костни метастази са показали, че има доза-зависим инхибиторен ефект върху костната остеолiza, оценена чрез маркери за костна резорбция, и доза-зависим ефект върху скелетните събития.

Профилактичният ефект върху скелетните събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази с Bondronat 50 mg таблетки е оценен при две рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с рак на млечната жлеза и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани за получаване на плацебо (277 пациентки) или 50 mg Bondronat (287 пациентки). Резултатите от тези изпитвания са обобщени по-долу.

Първични крайни точки за ефикасност

Първичната крайна точка на изпитванията е честотата на периода със скелетна морбидност (SMRP). Това е съставна крайна точка, която се състои от следните събития, свързани със скелета (ССС) като субкомпоненти:

- лъчетерапия на кост за лечение на фрактури/потенциални фрактури
- хирургична костна интервенция за лечение на фрактури
- вертебрални фрактури
- невертебрални фрактури

Анализът на SMRP е 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 проучвания показват значително предимство на Bondronat 50 mg за перорално приложение спрямо 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 Bondronat, в сравнение с плацебо (относителен риск 0,62, $p = 0,003$). Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати за ефикасност (пациентки с рак на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Всички събития, свързани със скелета (CCC)		
	Плацебо n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p-стойност
SMPR (за пациенто-година)	1,15	0,99	p = 0,041
Относителен риск за CCC	-	0,62	p = 0,003

Вторични крайни точки за ефикасност

Доказано е статистически значимо подобрение на бала на костната болка при приложение на Bondronat 50 mg спрямо плацебо. Намалението на болката е било постоянно под изходното ниво по време на цялото проучване 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 СЗО е било значимо по-малко при пациентките, лекувани с Bondronat, спрямо 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 Bondronat спрямо плацебо. Това намаление на нивата на СТх в урината значимо е корелирало с първичната крайна точка за ефикасност SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Вторичните резултати за ефикасност са обобщени в табличен вид и са представени в Таблица 3.

Таблица 3 Вторични резултати за ефикасност (пациентки с рак на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Плацебо n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p-стойност
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

** Медиана на промяната от изходното ниво до последната оценка

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Безопасността и ефикасността на Bondronat при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Няма налични данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение абсорбцията на ибандроновата киселина в горните отдели на стомашно-чревния тракт е бърза. Максималните наблюдавани плазмени концентрации се достигат за 0,5 до 2 часа (средно 1 час) на гладно и абсолютната бионаличност е около 0,6%. Степента на абсорбция се влошава, когато лекарството се приема заедно с храна или напитки (освен вода). Бионаличността намалява с около 90%, когато ибандроновата киселина се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността, наблюдавана при лица, приемали лекарството на гладно. Когато се приема 30 минути преди хранене, намалението на бионаличността е приблизително 30%. Няма значимо намаление на бионаличността, ако ибандроновата киселина се приема 60 минути преди хранене.

Бионаличността намалява с приблизително 75%, когато Bondronat таблетки се прилагат 2 часа след стандартно хранене. Поради това се препоръчва таблетките да се приемат на гладно (без да е била приемана през нощта храна или напитки поне 6 часа), като пациентът трябва да продължи да се въздържа от приемане на храна или напитки поне 30 минути след приема на дозата (вж. точка 4.2).

Разпределение

След начална системна експозиция, ибандроновата киселина бързо се свързва с костта или се екскретира с урината. При хора привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костта, е 40-50% от циркулиращата доза. Свързването с протеините в плазмата при хора е приблизително 87% при терапевтични концентрации и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода на оценяване, но привидният терминален полуживот обикновено е в границите на 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат до 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа съответно след интравенозно или перорално приложение.

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

Секреторният път на бъбречно елиминиране не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при 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

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е свързана с клирънса на креатинина (CL_{Cr}). Лица с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≤ 30 ml/min), получавали перорално 10 ml ибандронова киселина дневно в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации отколкото лица с нормална бъбречна функция (CL_{Cr} ≥ 80 ml/min). Общият клирънс на ибандроновата киселина се понижава до 44 ml/min при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение със 129 ml/min при лица с нормална бъбречна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 50 и < 80 ml/min). При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 30 и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} < 30 ml/min) се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат 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 протеините приблизително в 87%, малко вероятно е хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

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 (вж. раздела за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Както и при другите бифосфонати е установено, че бъбреците са основният прицелен орган на системна токсичност.

Мутагенност/карциногенност:

Не са наблюдавани признаци за карциногенен 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 или перорално третиране плъхове и зайци. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - при 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при проучванията за репродуктивна

токсичност при плъхове са били очакваните за този клас лекарствени продукти (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 поколенията при плъховете.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Повидон
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Стеаринова киселина
Силициев диоксид, колоиден безводен.

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Титанов диоксид E171
Талк
Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Bondronat 50 mg филмирани таблетки се предлагат в блистери (алуминиеви), съдържащи 7 таблетки, които се продават в опаковки с 28 или 84 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/012/009

EU/1/96/012/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 юни 1996 г.

Дата на последно подновяване: 25 юни 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bondronat 6 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg ибандронова киселина (ibandronic acid) (като натриев монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Bondronat е показан при възрастни за:

- Профилактика на скелетни събития (патологични фрактури, костни усложнения, изискващи лъчетерапия или хирургия) при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия със или без метастази

4.2 Дозировка и начин на приложение

На пациентите, лекувани с Bondronat, трябва да се даде листовка и напомняща карта на пациента.

Лечението с Bondronat трябва да се започне само от лекари с опит в лечението на рак.

Дозировка

Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg интравенозна инжекция, която се прилага през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути. Инфузия с по-кратка продължителност (т.е. 15 минути) трябва да се прилага само при пациенти с нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане. Няма данни, характеризиращи прилагането на инфузия с по-кратка продължителност при пациенти с креатининов клирънс под 50 ml/min. Лекарите, предпоставящи лекарството, трябва да направят справка в раздела *Пациенти с бъбречно увреждане* (вж. точка 4.2) за препоръки относно дозировката и приложението при тази група пациенти.

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Преди лечение с Bondronat пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и видът 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 е 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:

$$\begin{aligned} \text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} &= \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{или} \\ \text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} &= \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}] \end{aligned}$$

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

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Медианата на времето до рецидив (връщане към нива на албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е 18-19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

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

Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 2 часа.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациенти с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране (вж. точка 5.2):

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Продължителност на инфузията от 15 минути не е изследвана при пациенти с рак и креатининов клирънс < 50 ml/min.

Популация в старческа възраст (>65 години)

Не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Bondronat при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Няма налични данни (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития – да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа

Само за еднократно приложение. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на частици.

Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

Трябва да се внимава Bondronat концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хипокалциемия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с нарушения на костния и минералния метаболизъм

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

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато Bondronat се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bondronat при онкологични индикации (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели, открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с Bondronat, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Bondronat всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи рани, или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Bondronat.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Bondronat до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов канал

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов канал при приложение на бифосфонати, предимно във връзка с продължителна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов канал включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори като инфекция или травма. Възможността за остеонекроза на външния слухов канал трябва да се има предвид при пациенти, получаващи бифосфонати, със симптоми от страна на ухото, включително хронична инфекция на ухото.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурация фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти, лекувани с бифосфонати, които са получили разместена фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури.

Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената кост или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура (вж. точка 4.8).

Атипични фрактури на други дълги кости

Има съобщения и за атипични фрактури на други дълги кости, като улната и тибията, при пациенти, получаващи дългосрочно лечение. Като при атипичните фрактури на фемура, тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти изпитват продромална болка преди появата на пълна фрактура. В случаите на фрактура на улната това може да е свързано с повтарящо се стресово натоварване, свързано с дългосрочната употреба на помощни средства за ходене (вж. точка 4.8).

Пациенти с бъбречно увреждане

Клиничните проучвания не са показали данни за влошаване на бъбречната функция при продължителна терапия с Bondronat. Въпреки това, при пациенти, лекувани с Bondronat, се препоръчва да се проследяват бъбречната функция, серумния калций, фосфатите и магнезия според клиничната оценка на отделния пациент (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Тъй като няма клинични данни, не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2).

Пациенти със сърдечно увреждане

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

Пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати

Неообходимо е повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към други бифосфонати.

Помощни вещества с известно действие

Bondronat практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

Препоръчва се повишено внимание, когато се прилагат бифосфонати с аминокликозиди, тъй като двете вещества могат да понижат нивата на серумния калций за продължително време. Внимание трябва да се обърне и на възможното едновременно наличие на хипомагнезиемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ибандроновата киселина при бременни жени. Експерименталните проучвания при плъхове показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това Bondronat не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата. Експерименталните проучвания при плъхове с лактация са показали наличие на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Bondronat не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хора. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета. При

проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Bondronat не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщени нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта и очно възпаление (вж. подточка „описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия най-често се свързва с повишаване на телесната температура. Не толкова често се съобщава за намаляване на серумния калций под нормалните граници (хипокалциемия). В повечето случаи не се изисква специфично лечение и симптомите отзвучават след няколко часа/дни.

При профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, лечението най-често се свързва с астения, последвана от повишаване на телесната температура и главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите лекарствени реакции от основните проучвания фаза III (Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия: 311 пациенти, лекувани с Bondronat 2 mg или 4 mg; Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази: 152 пациентки, лекувани с Bondronat 6 mg) и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са изброени според системо-органната класификация по MedDRA и категорията по честота. Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при интравенозно приложение на Bondronat

Системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Цистит, вагинит, орална кандидоза			
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени		Доброкачествена неоплазма на кожата			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия, кръвна дискразия			

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност†, бронхоспазм†, ангиоедем†, анафилактична реакция/шок† **	Обостряне на астма,
Нарушения на ендокринната система	Паратиреоидно нарушение				
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалциемия**	Хипофосфатемия			
Психични нарушения		Нарушение на съня, тревожност, афективна лабилност			
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване, дисгеузия (промяна на вкуса)	Мозъчно-съдово нарушение, лезия на нервно коренче, амнезия, мигрена, невралгия, хипертония, хиперестезия, периорална парестезия, паросмия			
Нарушения на очите	Катаракта		Очно възпаление† **		
Нарушения на ухото и лабиринта		Глухота			
Сърдечни нарушения	Бедрен блок	Миокардна исхемия, сърдечно-съдово нарушение, сърцебиене			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фарингит	Белодробен оток, стридор			

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, диспепсия, стомашно-чревна болка, нарушение на зъбите	Гастроентерит, гастрит, язви в устата, дисфагия, хейлит			
Хепатобилиарни нарушения		Холелитиаза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нарушение на кожата, екхимоза	Обрив, алопеция		Синдром на Stevens-Johnson†, еритема мултиформе†, булозен дерматит†	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Остеоартрит, миялгия, артралгия, ставно нарушение, болка в костите		Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта†**, Остеонекроза на външния слухов канал (нежелана реакция на класа бифосфонати)†	Атипични фрактури на дълги кости, различни от фемура
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Ретенция на урината, бъбречна киста			
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Тазова болка			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, Грипоподобно заболяване**, периферен оток, астения, жажда	Хипотермия			
Изследвания	Повишение на гама-GT, повишение на креатинина	Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, намаляване на теглото			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Нараняване, болка на мястото на инжектиране			

**Вижте допълнителната информация по-долу

† Установени при постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Понижената бъбречна екскреция на калций може да се съпровожда с понижение в серумните фосфатни нива, което не изисква терапевтични мерки. Серумните нива на калций също може да спаднат до стойности на хипокалциемия.

Грипоподобно заболяване

Наблюдавано е грипоподобно заболяване с висока температура, студени тръпки, костна и/или мускулна болка. В повечето случаи не се изисква специално лечение и симптомите отшумяват след няколко часа/дни.

Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

Атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура

Въпреки че патофизиологията е неясна, данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура при продължителна терапия с бифосфонати на постменопаузална остеопороза, особено след употреба от три до пет години. Абсолютният риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на дълги кости (нежелана реакция на класа бифосфонати) остава много нисък.

Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит, при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с Bondronat концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози е установено, че бъбреците и черният дроб са прицелни органи за токсичност, трябва да се мониторира функцията на бъбреците и черния дроб. Клинично значимата хипокалциемия трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, 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 ясен.

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 документирано също от ⁴⁵Са кинетични проучвания и чрез освобождаване на радиоактивен тетрациклин, предварително инкорпориран в скелета.

В дози, значително по-високи от фармакологично ефективните, ибандроновата киселина няма 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 при злокачествено заболяване показват, че инхибиторният ефект на ибандроновата киселина върху тумор-индуцирана остеолiza и специално върху тумор-индуцирана хиперкалциемия се характеризира с понижаване на серумния калций и екскреция на калция чрез урината.

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

Доза на ибандроновата киселина	% Пациенти с отговор	90% Доверителен интервал
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

При тези пациенти и дозировки, медианата на времето до достигане на нормални стойности на калция е 4 до 7 дни. Медианата на времето до рецидив (връщане до стойности на албумин-коригирания серумен калций над 3,0 mmol/l) е 18 до 26 дни.

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

Клиничните проучвания при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази са показали, че има доза-зависим инхибиторен ефект върху костната остеолiza, оценена чрез маркери за костна резорбция, и доза-зависим ефект върху скелетните събития.

Профилактичният ефект върху скелетните събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази с Bondronat 6 mg, приложен интравенозно, е оценен при едно рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III с продължителност от 96 седмици. Пациентките с рак на млечната жлеза и рентгенологично потвърдени костни метастази са били рандомизирани за получаване на плацебо (158 пациентки) или 6 mg Bondronat (154 пациентки). Резултатите от това изпитване са обобщени по-долу.

Първични крайни точки за ефикасност

Първичната крайна точка на изпитването е честотата на периода със скелетна морбидност (SMPR). Това е съставна крайна точка, която се състои от следните събития, свързани със скелета (ССС) като субкомпоненти:

- лъчетерапия на кост за лечение на фрактури/потенциални фрактури
- хирургична костна интервенция за лечение на фрактури
- вертебрални фрактури
- невертебрални фрактури

Анализът на SMPR е 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 проучване показват значително предимство на Bondronat 6 mg за интравенозно приложение спрямо плацебо за намаление на СССР, измерени чрез коригирана за време SMRP ($p = 0,004$). Броят на СССР е бил също така значимо намален в групата с Bondronat 6 mg и е отбелязано 40% намаление на риска от СССР спрямо плацебо (относителен риск 0,6, $p = 0,003$). Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 2.

Таблица 2 Резултати за ефикасност (пациентки с рак на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Всички събития, свързани със скелета (ССС)		
	Плацебо n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-стойност
SMPR (за пациенто-година)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Брой на събития (за пациент)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Относителен риск за СССР	-	0,60	$p = 0,003$

Вторични крайни точки за ефикасност

Доказано е статистически значимо подобрение на бала на костната болка при лечение с Bondronat 6 mg за интравенозно приложение в сравнение с плацебо. Намалението на болката е било постоянно под изходното ниво по време на цялото проучване 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, спрямо плацебо. Тези вторични резултати за ефикасност, обобщени в табличен вид, са представени в Таблица 3.

Таблица 3 Вторични резултати за ефикасност (пациентки с рак на млечната жлеза с метастатично костно заболяване)

	Плацебо n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-стойност
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	$p = 0,004$

	Плацебо n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-стойност

*Средна промяна 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.

При едно проучване при 130 пациентки с метастазирал рак на млечната жлеза е сравнявана безопасността на Bondronat, прилаган чрез инфузия с продължителност 1 час или 15 минути. Не е наблюдавана разлика в показателите на бъбречната функция. Общият профил на нежеланите събития на ибандроновата киселина след 15 минутна инфузия отговаря на известния профил на безопасност при по-голяма продължителност на инфузията и не се отбелязват нови данни по отношение на безопасността, свързани с продължителност на инфузията 15 минути.

Продължителност на инфузията 15 минути не е проучвана при пациенти с рак и креатининов клирънс <50 ml/min.

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Безопасността и ефикасността на Bondronat при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Няма налични данни.

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 хора привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костта, е 40-50% от циркулиращата доза. Свързването с протеините в плазмата при хора е приблизително 87% при терапевтични концентрации и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Границите на наблюдавания привиден полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода на оценяване, но привидният терминален полуживот обикновено е в границите на 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче бързо се понижават, като достигат до 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа съответно след интравенозно или перорално приложение. 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 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между наличния общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път на бъбречно елиминиране не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

Фармакокинетика при 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

Експозицията на ибандронова киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е свързана с креатининовия клирънс (CL_{Cr}). При лица с тежко бъбречно увреждане (средно изчислен CL_{Cr}=21,2 ml/min), средната AUC_{0-24h} коригирана спрямо дозата, се увеличава със 110% в сравнение със здравите доброволци. При клиничното фармакологично изпитване WP18551, след интравенозно приложение на еднократна доза от 6 mg (инфузия с продължителност 15 минути), средната AUC₀₋₂₄ се повишава съответно с 14% и 86% при лица с леко (среден изчислен CL_{Cr} = 68,1 ml/min) и умерено (среден изчислен CL_{Cr} = 41,2 ml/min) бъбречно увреждане в сравнение със здрави доброволци (среден изчислен CL_{Cr} = 120 ml/min). Средната C_{max} не се е повишила при пациенти с леко бъбречно увреждане и се е увеличила с 12% при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с леко бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 50 и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 30 и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} < 30 ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при рак на гърдата и метастатично костно заболяване, се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат 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 протеините приблизително в 87%, малко вероятно е хипопротеинемията при тежко чернодробно заболяване да доведе до клинично значимо повишение на свободната плазмена концентрация.

Старческа възраст (вж. точка 4.2)

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 (вж. раздела за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Както и при другите бифосфонати е установено, че бъбреците са основният прицелен орган на системна токсичност.

Мутагенност/карциногенност:

Не са наблюдавани признаци за карциногенен 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. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - при 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите реакции на ибандроновата киселина при проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били очакваните за този клас лекарствени продукти (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 поколенията при плъховете.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Оцетна киселина (99%)
Натриев ацетат
Вода за инжекции

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 глюкоза.

Bondronat не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

6.3 Срок на годност

5 години
След разтваряне: 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне.
След разтваряне: Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Bondronat се предлага в опаковки, които съдържат 1, 5 и 10 флакона (флакон от 6 ml от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/012/011
EU/1/96/012/012
EU/1/96/012/013

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 юни 1996 г.

Дата на последно подновяване: 25 юни 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН (НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН (НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Концентрат за инфузионен разтвор

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuquerra de Henares
19200 Guadalajara
Испания

Филмирана таблетка

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Германия

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

ПРУ трябва да осигури въвеждането на напомняща карта на пациента относно остеонекроза на челюстта.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bondronat 2 mg концентрат за инфузионен разтвор
Ибандренова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 2 mg ибандренова киселина (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев ацетат, натриев хлорид, оцетна киселина и вода за инжекции. За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Интравенозно приложение, за прилагане чрез инфузия след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне. След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C (в хладилник)

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/012/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Bondronat 2 mg концентрат за инфузионен разтвор
Ибандроновна киселина
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bondronat 50 mg филмирани таблетки
Ибандренова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Таблетките съдържат още лактоза монохидрат. За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки

28 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не смучете, не дъвчете или не разтрошавайте таблетките
Преди употреба прочетете листовката
За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/012/009: 28 фирмирани таблетки
EU/1/96/012/010: 84 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

bondronat 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистерно фолио

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bondronat 50 mg филмирани таблетки
Ибандронова киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пн.
Вт.
Ср.
Чт.
Пт.
Сб.
Нд.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bondronat 6 mg концентрат за инфузионен разтвор
Ибандронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 6 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев ацетат, натриев хлорид, оцетна киселина и вода за инжекции. За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
5 флакона
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Интравенозно приложение, за прилагане чрез инфузия след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение преди разтваряне. След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2°C – 8°C (в хладилник)

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/012/011: 1 флакон
EU/1/96/012/012: 5 флакона
EU/1/96/012/013: 10 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Bondronat 6 mg концентрат за инфузионен разтвор
Ибандренова киселина
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Bondronat 2 mg концентрат за инфузионен разтвор ибандронова киселина (ibandronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bondronat и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да получите Bondronat
3. Как да получавате Bondronat
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bondronat
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Bondronat и за какво се използва

Bondronat съдържа активното вещество ибандронова киселина. Той принадлежи към групата лекарства, наречени бифосфонати.

Bondronat се използва при възрастни и Ви се предписва, когато имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви (нарича се „костни метастази“).

- Той помага да предпазите костите си от счупване (фрактури)
- Той помага да се предпазите от други проблеми с костите, които може да изискват операция или лечение.

Bondronat може да Ви се предпише и ако имате повишено ниво на калций в кръвта поради наличие на тумор.

Bondronat действа чрез намаляване на количеството на калция, който се губи от костите. Това помага да се спре отслабването на Вашите кости.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Bondronat

Не приемайте Bondronat:

- ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6
- ако имате или сте имали ниски нива на калций в кръвта.

Не прилагайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Bondronat.

Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bondronat при ракови състояния. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак.

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Bondronat.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Bondronat.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, незарастващи рани или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Атипични фрактури на дългите кости, като например костта на предмишницата (улната) и пищяла (тибията), също са съобщавани при пациенти, получаващи дългосрочно лечение с ибандронат. Тези фрактури възникват след минимална травма или при липса на травма и някои пациенти изпитват болка в областта на фрактурата преди появата на пълна фрактура.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Bondronat:

- ако сте алергични към някои други бифосфонати
- ако имате високи или ниски нива на витамин D, калций или на някои минерали
- ако имате проблеми с бъбреците
- ако имате проблеми със сърцето и лекарят Ви е препоръчал да ограничите ежедневния прием на течности.

Съобщавани са случаи на сериозна алергична реакция, понякога с фатален изход, при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Ако получите един от следните симптоми, напр. задух/затруднено дишане, чувство на стягане в гърлото, подуване на езика, замайване, загуба на съзнание, зачервяване или подуване на лицето, обрив по тялото, гадене и повръщане, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра (вижте точка 4).

Деца и юноши

Bondronat не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Bondronat

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е необходимо, защото Bondronat може да повлияе

действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Bondronat.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, особено ако получавате инжекционно вид антибиотик, наречен “аминогликозид”, напр. гентамицин. Това е необходимо, защото и двете лекарства, аминогликозидите и Bondronat, може да понижат количеството на калция в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Не трябва да получавате Bondronat, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Bondronat не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете първо с Вашия лекар, ако искате да шофирате и да работите с машини или инструменти.

Bondronat съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в един флакон т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да получавате Bondronat

Прилагане на това лекарство

- Bondronat обикновено се прилага от лекар или друг медицински персонал, който има опит с лечението на рак
- той се прилага под формата на инфузия във вената.

Вашият лекар може да поиска да изследва редовно кръвта Ви, докато получавате Bondronat. Това се прави, за да се провери дали Ви се дава правилното количество от това лекарство.

Колко да Ви се приложи

Вашият лекар ще прецени колко Bondronat ще Ви се приложи в зависимост от заболяването Ви. Ако имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви, тогава препоръчителната доза е 3 флакона (6 mg) през 3-4 седмици като инфузия във вената в продължение на най-малко 15 минути.

Ако нивото на калция в кръвта Ви е повишено поради наличие на тумор, тогава препоръчителната доза е еднократно приложение на 1 флакон (2 mg) или 2 флакона (4 mg) в зависимост от тежестта на заболяването Ви. Лекарството трябва да се прилага под формата на инфузия във вената в продължение на два часа. Може да се има предвид повторна доза в случай на недостатъчен отговор или при повторна поява на заболяването Ви.

Вашият лекар може да коригира дозата и продължителността на интравенозната инфузия, ако имате проблеми с бъбреците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешно лечение:

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- болка или разраняване в устната кухина или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост)
- говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или инфекция на ухото. Те могат да бъдат признаци на костно увреждане в ухото
- сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото, със затруднено дишане. Може да имате сериозна, потенциално животозастрашаваща алергична реакция (вижте точка 2)
- тежки нежелани реакции от страна на кожата.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- астматичен пристъп.

Други възможни нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- грипоподобни симптоми, включително повишена температура, втрисане и треперене, чувство на дискомфорт, умора, болка в костите и болки в мускулите и ставите. Тези симптоми обикновено изчезват в рамките на няколко часа или дни. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някои нежелани реакции станат обезпокоителни или продължават повече от няколко дни
- повишаване на телесната температура
- стомашна и коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, повръщане или диария (разхлабване на червата)
- ниски нива на калций или фосфати в кръвта
- промени в резултатите от кръвните тестове като гама GT или креатинин
- проблем със сърдечния ритъм, наречен „бедрен блок“
- болка в костите или мускулите
- главоболие, замаяване или слабост
- жажда, възпалено гърло, промени във вкуса
- подуване на краката или ходилата
- болки в ставите, артрит или други проблеми със ставите
- проблеми с парашитовидната жлеза
- синини
- инфекции
- проблем с очите, наречен „катаракта“
- кожни проблеми
- проблеми със зъбите.

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- втрисане или треперене
- прекомерно спадане на телесната температура („хипотермия“)
- състояние, засягащо кръвоносните съдове в мозъка, наречено „мозъчно-съдово нарушение“ (инсулт или мозъчен кръвоизлив)
- проблеми със сърцето и кръвообращението (включително сърцебиене, сърдечен инфаркт, хипертония (високо кръвно налягане) и разширени вени)
- промени в кръвните клетки („анемия“)
- високо ниво на алкалната фосфатаза в кръвта

- натрупване на течност и отоци („лимфедем“)
- течност в белите дробове
- стомашни проблеми като „гастроентерит“ или „гастрит“
- камъни в жлъчния мехур
- невъзможност за отделяне на урина, цистит (възпаление на пикочния мехур)
- мигрена
- болка в нервите, увреждане на нервните коренчета
- глухота
- повишена чувствителност на звук, вкус или допир или промени в обонянието
- затруднено преглъщане
- язви в устата, подуване на устните („хейлит“), млечница в устата
- сърбеж или изтръпване на кожата около устата
- тазова болка, секреция, сърбеж или болка във влагалището
- разрастване на кожата, наречено „доброкачествено новообразувание на кожата“
- загуба на паметта
- проблеми със съня, тревожност, емоционална нестабилност или промени в настроението
- кожен обрив
- косопад
- нараняване или болка на мястото на инжектиране
- загуба на тегло
- бъбречна киста (пълна с течност торбичка в бъбрека).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Bondronat

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета, съответно след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец
- След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2-8°C (в хладилник)
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или съдържа частици.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Bondronat

- Активното вещество е ибандронова киселина. Един флакон с 2 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 2 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат)
- Другите съставки са: натриев хлорид, оцетна киселина, натриев ацетат и вода за инжекции.

Как изглежда Bondronat и какво съдържа опаковката

Bondronat е безцветен, бистър разтвор. Bondronat се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон (флакон от 2 ml от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка).

Притежател на разрешението за употреба и производител**Притежател на разрешението за употреба**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Производител

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Или

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
Испания

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Дозировка: Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg, прилагани интравенозно през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациентки с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране:

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Продължителност на инфузията от 15 минути не е изследвана при пациенти с рак и креатининов клирънс < 50 ml/min.

Дозировка: Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Bondronat обикновено се прилага в болнични условия. Дозата се определя от лекар, като се имат предвид следните фактори.

Преди лечение с Bondronat пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и видът на тумора. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций* ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) 4 mg ще е 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:

$$\begin{aligned} \text{Албумин-коригиран серумен калций (mmol/l)} &= \text{серумен калций (mmol/l)} - [0,02 \times \text{албумин (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{или} \\ \text{Албумин-коригиран серумен калций (mg/dl)} &= \text{серумен калций (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{албумин (g/dl)}] \end{aligned}$$

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

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Медианата на времето до рецидив (повторно повишаване на серумния

албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е 18-19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

Начин и път на приложение

Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

За тази цел съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази - да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или към 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа.

Забележка:

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се смесва само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или с 5% разтвор на декстроза. Bondronat концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

Разредените разтвори са само за еднократно приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на частици в тях.

Препоръчва се продуктът да се използва веднага след разреждането му (вижте точка 5 от тази листовка “Как да съхранявате Bondronat”).

Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Трябва да се внимава Bondronat концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

Честота на приложение

За лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия, Bondronat концентрат за инфузионен разтвор обикновено се прилага под формата на еднократна инфузия.

За предотвратяване на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Bondronat се повтаря през интервали от 3-4 седмици.

Продължителност на лечение

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

При пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Bondronat трябва да се прилага през 3-4 седмици. По време на клиничните изпитвания лечението е продължило до 96 седмици.

Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с Bondronat концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози е установено, че бъбреците и черният дроб са прицелни органи за токсичност, трябва да се наблюдават бъбречната и чернодробната функция.

Клинично значимата хипокалциемия (много ниски серумни нива на калций) трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.

Листовка: информация за пациента

Bondronat 50 mg филмирани таблетки ибандронова киселина (ibandronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bondronat и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Bondronat
3. Как да приемате Bondronat
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bondronat
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Bondronat и за какво се използва

Bondronat съдържа активното вещество ибандронова киселина. Той принадлежи към групата лекарства, наречени бифосфонати.

Bondronat се използва при възрастни и Ви се предписва, когато имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви (нарича се „костни метастази“).

- Той помага да предпазите костите си от счупване (фрактури)
- Той помага да се предпазите от други проблеми с костите, които може да изискват операция или лечение.

Bondronat действа чрез намаляване на количеството на калция, който се губи от костите. Това помага да се спре отслабването на Вашите кости.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Bondronat

Не приемайте Bondronat:

- ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6
- ако имате проблеми с хранопровода (езофага), като стесняване или затруднено преглъщане
- ако не можете да стоите или седите изправени в продължение на поне един час (60 минути)
- ако имате или сте имали в ниски нива на калций в кръвта.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Bondronat.

Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bondronat при ракови състояния. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак.

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Bondronat.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Bondronat.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, незарастващи рани или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Атипични фрактури на дългите кости, като например костта на предмишницата (улната) и пищяла (тибията), също са съобщавани при пациенти, получаващи дългосрочно лечение с ибандронат. Тези фрактури възникват след минимална травма или при липса на травма и някои пациенти изпитват болка в областта на фрактурата преди появата на пълна фрактура.

.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Bondronat:

- ако сте алергични към някои други бифосфонати
- ако имате проблеми с преглъщането или храносмилането
- ако имате високи или ниски нива на витамин D или на някои минерали
- ако имате проблеми с бъбреците.

Може да се появи дразнене, възпаление или язви на хранопровода (езофагуса), често със симптоми на силна болка в гърдите, силна болка след преглъщане на храна и/или напитка, силно гадене или повръщане, особено ако не изпиете пълна чаша вода и/или ако легнете до един час след приема на Bondronat. Ако получите тези симптоми, спрете приема на Bondronat и уведомете Вашия лекар незабавно (вижте точки 3 и 4).

Деца и юноши

Bondronat не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Bondronat

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро се приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е необходимо, защото Bondronat може да повлияе действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Bondronat.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, особено ако получавате някое от следните лекарства:

- добавки, съдържащи калций, магнезий, желязо или алуминий
- ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарства, наречени “НСПВС”, напр. ибупрофен или напроксен. Това е необходимо, защото и НСПВС и Bondronat може да дразнят стомаха и червата
- вид антибиотик, който се прилага инжекционно, наречен “аминогликозид”, напр. гентамицин. Това е необходимо, защото аминогликозидите и Bondronat може да понижат количеството на калция в кръвта Ви.

Приемът на лекарства, които намаляват стомашната киселинност, напр. циметидин и ранитидин, може леко да засили ефектите на Bondronat.

Bondronat с храна и напитки

Не приемайте Bondronat с храна или други напитки, освен вода, тъй като ефектът на Bondronat е по-слаб, ако се приема с храна или напитки (вижте точка 3).

Приемайте Bondronat поне 6 часа след като последно сте яли или пили нещо, или сте приемали други лекарства или хранителни добавки (напр. продукти, съдържащи калций (мляко), алуминий, магнезий и желязо), освен вода. След като сте взели Вашата таблетка, изчакайте поне 30 минути. След това може да приемате първата храна и напитки, други лекарства или хранителни добавки (вижте точка 3).

Бременност и кърмене

Не трябва да приемате Bondronat, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Bondronat не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете първо с Вашия лекар, ако искате да шофирате и да работите с машини или инструменти.

Bondronat съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. ако имате галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или имате проблеми с абсорбцията на глюкоза-галактоза), посъветвайте се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Bondronat

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте Вашата таблетка поне 6 часа след като последно сте яли или пили нещо, или сте приемали други лекарства или хранителни добавки, освен вода. Не трябва да се използва вода с високо съдържание на калций. Препоръчва се да използвате бутилирана вода с ниско минерално съдържание, ако се опасявате за потенциално високи нива на калций в чешмяната вода (твърда вода).

Вашият лекар може да поиска да изследва редовно кръвта ви, докато приемате Bondronat. Това се прави, за да се провери дали ви се дава правилното количество от лекарството.

Прием на това лекарство

Важно е да приемате Bondronat в правилното време и по правилния начин. Това е необходимо, защото той може да предизвика дразнене, възпаление или язви в хранопровода (езофага).

Вие може да помогнете да се предотврати това, като направите следното:

- Вземете таблетката веднага след като станете сутрин, преди да приемете първата храна, напитка, някакво лекарство или хранителни добавки
- Приемайте таблетката само с пълна чаша вода (около 200 ml). Не вземайте таблетката с никаква друга напитка освен с вода
- Погълчайте таблетката цяла. Не дъвчете, не смучете и не разтрошавайте таблетката. Не оставяйте таблетката да се разтвори в устата Ви
- След като приемете таблетката, изчакайте поне 30 минути. След това може да приемете първата храна, други лекарства или хранителни добавки
- Стойте изправени (седнали или прави), докато вземате Вашите таблетки, и останете така в продължение на следващия час (60 минути), след като сте приели таблетката. В противен случай, част от лекарството може да се върне обратно в хранопровода Ви (езофага).

Колко да приемате

Обичайната доза Bondronat е една таблетка всеки ден. Ако имате умерени проблеми с бърбреците, Вашият лекар може да намали дозата Ви до една таблетка през ден. Ако имате тежки проблеми с бърбреците, Вашият лекар може да намали дозата Ви до една таблетка всяка седмица.

Ако сте приели повече от необходимата доза Bondronat

Ако приемете твърде много таблетки, говорете с лекар, или идете веднага в болница. Преди да отидете, изпийте пълна чаша мляко. Не предизвиквайте повръщане и не лягайте.

Ако сте пропуснали да приемете Bondronat

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако приемате таблетка всеки ден, пропуснете напълно забравената доза. След това на следващия ден продължете, както обикновено. Ако приемате таблетка през ден или веднъж седмично, помолете Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте спрели приема на Bondronat

Продължавайте приема на Bondronat толкова, колкото Ви каже Вашия лекар. Това е необходимо, защото лекарството действа само ако се приема непрекъснато.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешно лечение:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- гадене, киселини и дискомфорт при преглъщане (възпаление на хранопровода).

Нечести (може да засегнат по-малко от 1 на 100 души):

- силна болка в корема. Това може да е признак на язва на стомаха или на горната част на тънките черва (дуоденум), която кърви, или на възпаление на стомаха (гастрит).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- болка или разраняване в устната кухина или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост)
- говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или инфекция на ухото. Те могат да бъдат признаци на костно увреждане в ухото
- сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото, със затруднено дишане. Може да имате сериозна, потенциално животозастрашаваща алергична реакция
- тежки нежелани реакции от страна на кожата.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- астматичен пристъп.

Други възможни нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- коремна болка, нарушено храносмилане
- ниски нива на калций в кръвта
- слабост.

Нечести (може да засегнат по-малко от 1 на 100 души):

- болка в гърдите
- сърбеж или изтръпване на кожата (парестезия)
- грипозни симптоми, общо неразположение или болка
- сухота в устата, странен вкус в устата или затруднено преглъщане
- анемия (малокръвие)
- високи нива на урея или високи нива на паратиреоидния хормон в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Bondronat

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка, съответно след „ЕХР” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Bondronat

- Активното вещество е ибандронова киселина. Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

Другите съставки са:

- ядро на таблетката: лактоза монохидрат, повидон, микрокристална целулоза, кросповидон, пречистена стеаринова киселина, колоиден безводен силициев диоксид
- обвивка на таблетката: хипромелоза, титанов диоксид (Е 171), талк, макрогол 6000.

Как изглежда Bondronat и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са с елипсовидна форма, бели до почти бели на цвят, с надпис “L2/IT”. Предлагат се в опаковки по 28 и 84 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Производител

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Германия

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Bondronat 6 mg концентрат за инфузионен разтвор ибандронова киселина (ibandronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Bondronat и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Bondronat
3. Как да получавате Bondronat
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bondronat
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Bondronat и за какво се използва

Bondronat съдържа активното вещество ибандронова киселина. Той принадлежи към групата лекарства, наречени бифосфонати.

Bondronat се използва при възрастни и Ви се предписва, когато имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви (нарича се „костни метастази“).

- Той помага да предпазите костите си от счупване (фрактури)
- Той помага да се предпазите от други проблеми с костите, които може да изискват операция или лечение.

Bondronat може да Ви се предпише и ако имате повишено ниво на калций в кръвта поради наличие на тумор.

Bondronat действа чрез намаляване на количеството на калция, който се губи от костите. Това помага да се спре отслабването на Вашите кости.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Bondronat

Не приемайте Bondronat:

- ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6
- ако имате или сте имали ниски нива на калций в кръвта.

Не прилагайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви се приложи Bondronat.

Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bondronat при ракови състояния. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак.

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Bondronat.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Bondronat.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, незарастващи рани или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Атипични фрактури на дългите кости, като например костта на предмишницата (улната) и пищяла (тибията), също са съобщавани при пациенти, получаващи дългосрочно лечение с ибандронат. Тези фрактури възникват след минимална травма или при липса на травма и някои пациенти изпитват болка в областта на фрактурата преди появата на пълна фрактура.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Bondronat:

- ако сте алергични към някои други бифосфонати
- ако имате високи или ниски нива на витамин D, калций или на някои минерали
- ако имате проблеми с бъбреците
- ако имате проблеми със сърцето и лекарят Ви е препоръчал да ограничите ежедневния прием на течности.

Съобщавани са случаи на сериозна алергична реакция, понякога с фатален изход при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Ако получите един от следните симптоми, напр. задух/затруднено дишане, чувство на стягане в гърлото, подуване на езика, замайване, загуба на съзнание, зачервяване или подуване на лицето, обрив по тялото, гадене и повръщане, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра (вижте точка 4).

Деца и юноши

Bondronat не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Bondronat

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро се приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е необходимо, защото Bondronat може да повлияе

действието на някои други лекарства. Също така, някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Bondronat.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, особено ако получавате инжекционно вид антибиотик, наречен “аминогликозид”, напр. гентамицин. Това е необходимо, защото и двете лекарства, аминогликозидите и Bondronat, може да понижат количеството на калция в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Не трябва да получавате Bondronat, ако сте бременна, планирате да забременеете или ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Bondronat не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете първо с Вашия лекар, ако искате да шофирате и да работите с машини или инструменти.

Bondronat съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в един флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да получавате Bondronat

Прилагане на това лекарство

- Bondronat обикновено се прилага от лекар или друг медицински персонал, който има опит с лечението на рак
- Той се прилага под формата на инфузия във вената.

Вашият лекар може да поиска да изследва редовно кръвта Ви, докато получавате Bondronat. Това се прави, за да се провери дали Ви се дава правилното количество от това лекарство.

Колко да Ви се приложи

Вашият лекар ще прецени колко Bondronat ще Ви се приложи в зависимост от заболяването Ви. Ако имате рак на гърдата, който се е разпространил в костите Ви, тогава препоръчителната доза е 1 флакон (6 mg) през 3-4 седмици като инфузия във вената в продължение на най-малко 15 минути.

Ако нивото на калция в кръвта Ви е повишено поради наличие на тумор, тогава препоръчителната доза е еднократно приложение на 2 mg или 4 mg в зависимост от тежестта на заболяването Ви. Лекарството трябва да се прилага под формата на инфузия във вената в продължение на два часа. Може да се има предвид повторна доза в случай на недостатъчен отговор или при повторна поява на заболяването Ви.

Вашият лекар може да коригира дозата и продължителността на интравенозната инфузия, ако имате проблеми с бъбреците.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешно лечение:

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- болка или разраняване в устната кухина или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост)
- говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или инфекция на ухото. Те могат да бъдат признаци на костно увреждане в ухото
- сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото, със затруднено дишане. Може да имате сериозна, потенциално животозастрашаваща алергична реакция (вижте точка 2)
- тежки нежелани реакции от страна на кожата.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- астматичен пристъп.

Други възможни нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- грипоподобни симптоми, включително повишена температура, втрисане и треперене, чувство на дискомфорт, умора, болка в костите и болки в мускулите и ставите. Тези симптоми обикновено изчезват в рамките на няколко часа или дни. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако някои нежелани реакции станат обезпокоителни или продължават повече от няколко дни
- повишаване на телесната температура
- стомашна и коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, повръщане или диария (разхлабване на червата)
- ниски нива на калций или фосфати в кръвта
- промени в резултатите от кръвните тестове като гама GT или креатинин
- проблем със сърдечния ритъм, наречен „бедрен блок“
- болка в костите или мускулите
- главоболие, замаяване или слабост
- жажда, възпалено гърло, промени във вкуса
- подуване на краката или ходилата
- болки в ставите, артрит или други проблеми със ставите
- проблеми с парашитовидната жлеза
- синини
- инфекции
- проблем с очите, наречен „катаракта“
- кожни проблеми
- проблеми със зъбите.

Нечести (засягат по-малко от 1 на 100 души)

- втрисане или треперене
- прекомерно спадане на телесната температура („хипотермия“)
- състояние, засягащо кръвоносните съдове в мозъка, наречено „мозъчно-съдово нарушение“ (инсулт или мозъчен кръвоизлив)
- проблеми със сърцето и кръвообращението (включително сърцебиене, сърдечен инфаркт, хипертония (високо кръвно налягане) и разширени вени)
- промени в кръвните клетки („анемия“)
- високо ниво на алкалната фосфатаза в кръвта

- натрупване на течност и отоци („лимфедем“)
- течност в белите дробове
- стомашни проблеми като „гастроентерит“ или „гастрит“
- камъни в жлъчния мехур
- невъзможност за отделяне на урина, цистит (възпаление на пикочния мехур)
- мигрена
- болка в нервите, увреждане на нервните коренчета
- глухота
- повишена чувствителност на звук, вкус или допир или промени в обонянието
- затруднено преглъщане
- язви в устата, подуване на устните („хейлит“), млечница в устата
- сърбеж или изтръпване на кожата около устата
- тазова болка, секреция, сърбеж или болка във влагалището
- разрастване на кожата, наречено „доброкачествено новообразувание на кожата“
- загуба на паметта
- проблеми със съня, тревожност, емоционална нестабилност или промени в настроението
- кожен обрив
- косопад
- нараняване или болка на мястото на инжектиране
- загуба на тегло
- бъбречна киста (пълна с течност торбичка в бъбрека).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Bondronat

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета, съответно след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец
- След разреждане инфузионният разтвор е стабилен в продължение на 24 часа при 2-8°C (в хладилник)
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или съдържа частици.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Bondronat

- Активното вещество е ибандронова киселина. Един флакон с 6 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 6 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат)
- Другите съставки са: натриев хлорид, оцетна киселина, натриев ацетат и вода за инжекции.

Как изглежда Bondronat и какво съдържа опаковката

Bondronat е безцветен, бистър разтвор. Bondronat се предлага в опаковки, съдържащи 1, 5 и 10 флакона (флакон от 6 ml от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Производител

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Дания

Или

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
Испания

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Дозировка: Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази

Препоръчителната доза за профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази е 6 mg, прилагани интравенозно през 3-4 седмици. Дозата трябва да се прилага чрез инфузия в продължение най-малко на 15 минути.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 50$ и < 80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ и < 50 ml/min) или с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), лекувани за профилактика на скелетните събития при пациенти с рак на гърдата и метастатично костно заболяване, трябва да се спазват следните препоръки за дозиране:

Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка	Обем на инфузията ¹ и време ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml концентрат за инфузионен разтвор)	100 ml в продължение на 15 минути
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час
< 30	2 mg (2 ml концентрат за инфузионен разтвор)	500 ml в продължение на 1 час

¹ 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза

² Приложение на всеки 3 до 4 седмици

Продължителност на инфузията от 15 минути не е изследвана при пациенти с рак и креатининов клирънс < 50 ml/min.

Дозировка: Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Bondronat обикновено се прилага в болнични условия. Дозата се определя от лекар, като се имат предвид следните фактори.

Преди лечение с Bondronat пациентът трябва да бъде адекватно рехидратиран с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. Трябва да се има предвид тежестта на хиперкалциемията, както и видът на тумора. При повечето пациенти с тежка хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций* ≥ 3 mmol/l или ≥ 12 mg/dl) 4 mg ще е 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:

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

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 стойности в mmol/l в mg/dl, умножете по 4.

В повечето случаи повишеното серумно ниво на калций може да бъде намалено до нормалната стойност до 7 дни. Медианата на времето до рецидив (повторно повишаване на серумния

албумин-коригиран серумен калций над 3 mmol/l) е 18-19 дни при дози от 2 mg и 4 mg. Медианата на времето до рецидив е 26 дни при доза от 6 mg.

Начин и път на приложение

Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия.

За тази цел съдържанието на флакона трябва да се прилага както следва:

- Профилактика на скелетни събития при пациентки с рак на гърдата и костни метастази - да се добави към 100 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или към 100 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение най-малко на 15 минути. Вижте също и раздела за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане по-горе
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия – да се добави към 500 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид или 500 ml 5% разтвор на декстроза и да се влива в продължение на 2 часа.

Забележка:

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се смесва само с изотоничен разтвор на натриев хлорид или с 5% разтвор на декстроза. Bondronat концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций.

Разредените разтвори са само за еднократно приложение. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на частици в тях.

Препоръчва се продуктът да се използва веднага след разреждането му (вижте точка 5 от тази листовка “Как да съхранявате Bondronat”).

Bondronat концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага като интравенозна инфузия. Трябва да се внимава Bondronat концентрат за инфузионен разтвор да не се прилага интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

Честота на приложение

За лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия, Bondronat концентрат за инфузионен разтвор обикновено се прилага под формата на еднократна инфузия.

За предотвратяване на скелетни събития при пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Bondronat се повтаря през интервали от 3-4 седмици.

Продължителност на лечение

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

При пациентки с рак на млечната жлеза и костни метастази, инфузията с Bondronat трябва да се прилага през 3-4 седмици. По време на клиничните изпитвания лечението е продължило до 96 седмици.

Предозиране

До момента няма опит с остро отравяне с Bondronat концентрат за инфузионен разтвор. Тъй като при предклиничните проучвания с високи дози е установено, че бъбреците и черният дроб са прицелни органи за токсичност, трябва да се наблюдават бъбречната и чернодробната функция.

Клинично значимата хипокалциемия (много ниски серумни нива на калций) трябва да се коригира чрез интравенозно приложение на калциев глюконат.