

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bondronat 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο με 2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
Διαυγές, άχρωμο διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bondronat ενδείκνυται σε ενήλικες για

- την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικών καταγμάτων, οστικών επιπλοκών που απαιτούν ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση) σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις
- τη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία με ή χωρίς μεταστάσεις

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Bondronat θα πρέπει να λάβουν το φύλλο οδηγιών για το χρήστη και την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Η έναρξη της αγωγής με Bondronat πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

#### Δοσολογία

#### Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις είναι 6 mg με ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενα κάθε 3-4 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. .

Χρόνος έγχυσης μειωμένης διάρκειας (π.χ. 15 λεπτών) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να χαρακτηρίζουν τη χρήση χρόνου έγχυσης μειωμένης διάρκειας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 50 ml/min. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευθούν την παράγραφο *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* (βλ. παράγραφο 4.2) για συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη χορήγηση σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

#### Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Πριν από τη θεραπεία με Bondronat, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς

επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Γενικώς, απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις για τους ασθενείς με οστεολυτικές μεταστάσεις συγκριτικά με τους ασθενείς με υπερασβεστιαμία χυμικού είδους. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη\*  $\geq 3$  mmol/l ή  $\geq 12$  mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη  $< 3$  mmol/l ή  $< 12$  mg/dl) τα 2 mg είναι μία αποτελεσματική δόση. Η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές ήταν 6 mg, αν και η δόση αυτή δεν προσθέτει κανένα επιπλέον όφελος όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα.

\* Σημειώστε ότι οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} = \text{ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8$$

**Ή**

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} = \text{ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{λευκωματίνη (g/dl)}]$$

Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl, πολλαπλασιάζουμε με το 4.

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (επιστροφή του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού σε επίπεδα άνω των 3 mmol/l) ήταν 18-19 ημέρες για τις δόσεις των 2 mg και 4 mg. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής για τη δόση των 6 mg ήταν 26 ημέρες.

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Το πυκνό διάλυμα Bondronat για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $\geq 50$  και  $< 80$  mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $\geq 30$  και  $< 50$  mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $< 30$  mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 5.2):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLCr $< 80$	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq 30$ CLCr $< 50$	4 mg (4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα
$< 30$	2 mg (2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα

<sup>1</sup> διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης CLCr  $< 50$  ml/min.

### Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bondronat σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. (βλ. παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιείται ως ακολούθως:

- Πρόληψη Σκελετικών Συμβαμάτων - προστίθεται σε 100 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγείται με έγχυση για τουλάχιστον 15 λεπτά. Βλέπε επίσης την παράγραφο δοσολογίας παραπάνω για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
- Θεραπεία της υπερασβαστιαιμία που οφείλεται σε όγκο - προστίθεται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγείται με έγχυση σε διάστημα δύο ωρών

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων. Το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω ενδο-αρτηριακής ή παραφλεβικής χορήγησης, καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Υπασβεστιαμία

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων

Η υπασβεστιαμία και οι άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων πρέπει να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά πριν την έναρξη της θεραπείας της μεταστατικής οστικής νόσου με Bondronat.

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλες τις ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο και/ή βιταμίνη D εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής.

#### Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν χορηγείται ενδοφλέβια ένεση Bondronat. Εάν συμβεί αναφυλακτική ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η ένεση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

#### Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν Bondronat για ογκολογικές ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή μίας νέας φάσης θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες των μαλακών μορίων στο στόμα.

Συνιστάται μία οδοντιατρική εξέταση με προληπτική οδοντιατρική και μία ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν τη θεραπεία με Bondronat σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν εκτιμάται ο κίνδυνος ασθενούς να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου:

- Δραστικότητα φαρμακευτικού προϊόντος η οποία αναστέλλει την απορρόφηση του οστού (υψηλότερος κίνδυνος για εξαιρετικά δραστικές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση της θεραπείας για την απορρόφηση του οστού
- Καρκίνος, καταστάσεις συνοσηρότητας (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήκτικότητας, λοίμωξη), κάπνισμα
- Ταυτόχρονες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία στο κεφάλι και το λαιμό
- Ανεπαρκής στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, ανεπαρκώς τοποθετημένη οδοντοστοιχία, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες π.χ. εξαγωγή δοντιού

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνο ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bondronat. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση και θα πρέπει να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του Bondronat.

Το πλάνο διαχείρισης ασθενών οι οποίοι αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος γιατρού και του οδοντιάτρου ή του στοματικού χειρουργού με ειδικευση στην οστεονέκρωση της γνάθου. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Bondronat θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης και μέχρι οι συνεισφέροντες παράγοντες κινδύνου να μετριαστούν, όπου είναι δυνατόν.

#### Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου

Η οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με διφωσφονικά, κυρίως σε συσχέτιση με μακροχρόνια θεραπεία. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και τη χημειοθεραπεία και/ή τοπικούς παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του εξωτερικού ακουστικού πόρου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα των ότων συμπεριλαμβανομένων χρόνιων λοιμώξεων του ωτός.

#### Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάχιστο τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί.

Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Οι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν οποιαδήποτε ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με μακροχρόνια θεραπεία με Bondronat. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Bondronat, συνιστάται όπως παρακολουθούνται, σύμφωνα με την εξατομικευμένη κλινική αξιολόγηση, η νεφρική λειτουργία, το ασβέστιο, τα φωσφορικά και το μαγνήσιο του ορού (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις ως προς τη δόση για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η υπερφόρτωση με υγρά πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

#### Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Bondronat είναι πρακτικά ελεύθερο νατρίου.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δεν θεωρούνται πιθανές, καθώς το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους και έχει δείξει ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.2). Το ιβανδρονικό οξύ αποβάλλεται αποκλειστικά μέσω των νεφρών και δεν υφίσταται βιομετατροπή.

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση διφωσφονικών με αμινογλυκοσίδες, καθώς και οι δύο ουσίες μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού για παρατεταμένα διαστήματα. Επίσης, πρέπει να δίδεται προσοχή σε πιθανή παρουσία ταυτόχρονης υπομαγνησιαιμίας.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυες κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση.

##### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το ιβανδρονικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε θηλάζοντες επίμυες, κατέδειξαν παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τον θηλασμό..

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στους ανθρώπους. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την γονιμότητα. Σε μελέτες με αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα σε υψηλές ημερήσιες δόσεις. (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το Bondronat έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, οστεονέκρωση της γνάθου, και οφθαλμική φλεγμονή (βλ. παράγραφο «περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων» και παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε όγκο, συνδέεται τις περισσότερες φορές με την αύξηση της θερμοκρασίας σώματος. Λιγότερο συχνά, αναφέρεται μείωση του ασβεστίου ορού κάτω του φυσιολογικού εύρους τιμών (υπασβεστιαμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπεία και τα συμπτώματα υποχωρούν μετά από μερικές ώρες/ημέρες.

Κατά την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις, η θεραπεία συνδέεται συχνότερα με εξασθένιση ακολουθούμενη από αύξηση της θερμοκρασίας σώματος και κεφαλαλγία.

##### Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τις πιλοτικές μελέτες φάσης III (Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που προκαλείται από τον όγκο: 311 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Bondronat 2 mg ή 4 mg. Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και

οστικές μεταστάσεις : 152 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Bondronat 6 mg), και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν είναι δυνατή η αξιολόγησή τους από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για την Ενδοφλέβια Χορήγηση του Bondronat**

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Κυστίτιδα, κολπίτιδα, καντιντίαση του στόματος			
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα		Καλόηθες νεόπλασμα δέρματος			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία, δυσκρασία του αίματος			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Υπερευαισθησία †, βρογχόσπασμος †, αγγειοοίδημα †, αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία †**	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Διαταραχή των παραθυρεοειδών αδένων				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεστια-μία**	Υποφωσφοραιμία			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχή ύπνου, άγχος, συναισθηματική αστάθεια			



Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, δυσγευσία (αλλοίωση της γεύσης)	Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, βλάβη ρίζας νεύρου, αμνησία, ημικρανία, νευραλγία, υπερτονία, υπεραισθησία, παραισθησία περιστοματική, παροσμία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταρράκτης		Φλεγμονή οφθαλμών†**		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Κώφωση			
Καρδιακές διαταραχές	Σκελικός αποκλεισμός	Ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, αίσθημα παλμών			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Φαρυγγίτιδα	Πνευμονικό οίδημα, συριγμός			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, γαστρεντερικός πόνος, οδοντικές διαταραχές	Γαστρεντερίτιδα, γαστρίτιδα, εξέλκωση του στόματος, δυσφαγία, χειλίτιδα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολολιθίαση			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Διαταραχή του δέρματος, εκχύμωση	Εξάνθημα, αλωπεκία		Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστεοαρθρίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, αρθροπάθεια, οστικός πόνος		Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου †** Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη αντίδραση της τάξης των διφοσφονικών)	

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, κύστη των νεφρών			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Άλγος πυέλου			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, γριππώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Gamma-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			

\*\*Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

† Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Υπασβεστιαμία

Η μειωμένη απέκκριση του ασβεστίου από τους νεφρούς μπορεί να συνοδεύεται από μια μείωση των επιπέδων των φωσφορικών στον ορό, η οποία δεν απαιτεί τη λήψη θεραπευτικών μέτρων. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό μπορεί να μειωθούν σε τιμές υπασβεστιαμίας.

##### Γριππώδης συνδρομή

Έχει παρατηρηθεί γριππώδης σύνδρομο που περιλαμβάνει πυρετό, ρίγη, πόνους ομοιάζοντες με οστικούς και/ή μυικούς. Στα περισσότερα περιστατικά δεν απαιτήθηκε ειδική θεραπεία και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά από μερικές ώρες/ημέρες.

##### Οστεονέκρωση της γνάθου

Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί, κυρίως σε καρκινικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την απορρόφηση του οστού, όπως ιβανδρονικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4). Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί για το ιβανδρονικό οξύ μετά την κυκλοφορία.

##### Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με διφωσφονικά, συμπεριλαμβανομένου του ιβανδρονικού οξέος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμβάντα αυτά δεν υποχώρησαν μέχρι τη διακοπή των διφωσφονικών.

##### Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφοτέρωθεν οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Η κλινικώς σχετική υπασβεσταιμία πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών, διφωσφονικό, κωδικός ATC: M05B A 06.

Το ιβανδρονικό οξύ ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών ενώσεων, οι οποίες δρουν ειδικά στα οστά. Η εκλεκτική δράση τους στον οστίτη ιστό βασίζεται στην υψηλή συγγένεια των διφωσφονικών προς τα ανόργανα άλατα των οστών. Τα διφωσφονικά δρουν αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν είναι ακόμη σαφής.

*In vivo*, το ιβανδρονικό οξύ προλαμβάνει την πειραματικά προκαλούμενη καταστροφή των οστών από τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Η αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω κινητικών μελετών με <sup>45</sup>Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, ενσωματωθείσας προηγουμένως στο σκελετό.

Σε δόσεις σημαντικά υψηλότερες από τις φαρμακολογικά δραστικές, το ιβανδρονικό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στην εναπόθεση ασβεστίου στα οστά.

Η οστική απορρόφηση που οφείλεται σε κακοήθη νόσο χαρακτηρίζεται από υπερβολική οστική απορρόφηση που δεν αντιρροπείται από τον αντίστοιχο σχηματισμό οστών. Το ιβανδρονικό οξύ αναστέλλει εκλεκτικά την οστεοκλαστική δραστηριότητα, περιορίζοντας την οστική απορρόφηση και περιορίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις επιπλοκές της κακοήθους νόσου από το σκελετό.

#### Κλινικές μελέτες στη θεραπεία της υπερασβεσταιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Κλινικές μελέτες στην υπερασβεσταιμία της κακοήθειας κατέδειξαν ότι η ανασταλτική ενέργεια του ιβανδρονικού οξέος στην οστεόλυση λόγω νεοπλασίας και ιδιαίτερα στην υπερασβεσταιμία λόγω νεοπλασίας, χαρακτηρίζεται από την ελάττωση του ασβεστίου του ορού καθώς και της νεφρικής αποβολής ασβεστίου.

Σε ασθενείς με τιμή διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού  $\geq 3,0$  mmol/l πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από επαρκή επανυδάτωσή τους, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με τα συνιστώμενα θεραπευτικά δοσολογικά πλαίσια, οι ακόλουθοι βαθμοί ανταπόκρισης με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης.

Δόση ιβανδρονικού οξέος	% Ασθενείς με ανταπόκριση	90% Διάστημα εμπιστοσύνης
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Για τους ασθενείς αυτούς και με τις ως άνω δόσεις, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη φυσιολογικών τιμών ασβεστίου ήταν 4 έως 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή (επιστροφή του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού σε επίπεδα άνω των 3,0 mmol/l) ήταν 18 έως 26 ημέρες.

#### Κλινικές μελέτες στην πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη μίας δοσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται από δείκτες της οστικής απορρόφησης και μίας δοσοεξαρτώμενης δράσης στα σκελετικά συμβάματα.

Η πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, με Bondronat 6 mg χορηγούμενο ενδοφλεβίως, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III, διάρκειας 96 εβδομάδων. Οι γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και ακτινολογικώς επιβεβαιωμένες οστικές μεταστάσεις τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν εικονικό φάρμακο (158 ασθενείς) ή 6 mg Bondronat (154 ασθενείς). Τα αποτελέσματα από τη δοκιμή αυτή συνοψίζονται παρακάτω.

#### *Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας*

Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτός ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο που απαρτιζόταν από τα ακόλουθα, σχετιζόμενα με το σκελετό, συμβάματα (skeletal related events, SREs) ως επί μέρους στόχους:

- ακτινοθεραπεία σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων/επαπειλούμενων καταγμάτων
- χειρουργική επέμβαση σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων
- κατάγματα σπονδυλικής στήλης
- κατάγματα εκτός σπονδυλικής στήλης

Η ανάλυση του SMPR ήταν προσαρμοσμένη ως προς το χρόνο και θεωρήθηκε ότι ένα ή περισσότερα συμβάματα που παρατηρούνταν σε μία περίοδο 12 εβδομάδων θα μπορούσαν, δυνητικά, να σχετίζονται. Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης, τα πολλαπλά συμβάματα καταμετρούνταν μόνο μία φορά. Τα στοιχεία από τη μελέτη αυτή κατέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα για το Bondronat 6 mg ενδοφλεβίως έναντι του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά στη μείωση των SREs μετρηθέντων με τον προσαρμοσμένο ως προς το χρόνο SMPR ( $p=0,004$ ). Ο αριθμός των SREs μειώθηκε επίσης σημαντικά με το Bondronat 6 mg και παρατηρήθηκε μείωση 40% στον κίνδυνο για κάποιο SRE έναντι του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 0,6,  $p = 0,003$ ). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2 Στοιχεία αποτελεσματικότητας (Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού με Μεταστατική Οστική Νόσο)**

	Όλα τα σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα (SREs)		
	Εικονικό φάρμακο n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-τιμή
SMPR (ανά ασθενή-έτος)	1,48	1,19	p=0,004
Αριθμός συμβαμάτων (ανά ασθενή)	3,64	2,65	p=0,025
Σχετικός κίνδυνος SRE	-	0,60	p=0,003

*Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας*

Κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη βαθμολογία οστικού πόνου για το Bondronat 6 mg χορηγούμενου ενδοφλεβίως συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση του πόνου ήταν σταθερά κάτω από τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας καθόλη τη διάρκεια της μελέτης και συνοδευόταν από σημαντικά μειωμένη χρήση αναλγητικών. Η επιδείνωση της Ποιότητας Ζωής ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς υπό Bondronat συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται περίληψη, υπό μορφή πίνακα, αυτών των δευτερευόντων στοιχείων αποτελεσματικότητας.

**Πίνακας 3 Δευτερεύοντα στοιχεία αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο μαστού με μεταστατική οστική νόσο)**

	Εικονικό φάρμακο n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-τιμή
Οστικός πόνος *	0,21	-0,28	p<0,001
Χρήση αναλγητικών *	0,90	0,51	p=0,083
Ποιότητα ζωής *	-45,4	-10,3	p=0,004

\* Μέση μεταβολή από την τιμή πριν την έναρξη της αγωγής έως την τελευταία αξιολόγηση.

Σε ασθενείς υπό Bondronat, υπήρξε σημαντική μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης στα ούρα (πυριδινολίνη και δεοξυπυριδινολίνη), η οποία ήταν στατιστικώς σημαντική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Σε μία μελέτη σε 130 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού συγκρίθηκε η ασφάλεια του Bondronat χορηγούμενου με έγχυση διάρκειας 1 ώρας ή 15 λεπτών. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους δείκτες της νεφρικής λειτουργίας. Το συνολικό προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του ιβανδρονικού οξέος μετά την έγχυση διάρκειας 15 λεπτών ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφαλείας εγχύσεων μεγαλύτερης διάρκειας και δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφαλείας σχετικά με τη χρήση έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών.

Χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης CLcr<50 ml/min.

*Παιδιατρικός πληθυσμός (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2).*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Bondronat σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από χορήγηση 2, 4, και 6 mg ιβανδρονικού οξέος με έγχυση επί 2 ώρες, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ιβανδρονικού οξέος είναι δοσοεξαρτώμενες.

### *Κατανομή*

Μετά την αρχική συστηματική έκθεση, το ιβανδρονικό οξύ συνδέεται ταχέως με τα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Στους ανθρώπους, ο φαινομενικός τελικός όγκος κατανομής είναι τουλάχιστον 90 l και η ποσότητα της δόσης που φθάνει στα οστά υπολογίζεται σε 40-50% της δόσης που ευρίσκεται στην κυκλοφορία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 87% περίπου στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και έτσι η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης θεωρείται απίθανη.

### *Βιομετατροπή*

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολισμού του ιβανδρονικού οξέος σε πειραματόζωα ή σε ανθρώπους.

### *Αποβολή*

Το εύρος των παρατηρούμενων φαινομενικών χρόνων ημίσειας ζωής είναι μεγάλο και εξαρτάται από τη δόση και την ευαισθησία της μεθόδου προσδιορισμού, αλλά ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται γενικώς μεταξύ 10-60 ωρών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως, φθάνοντας το 10% των μέγιστων τιμών εντός 3 και 8 ωρών μετά την ενδοφλέβια ή την από στόματος χορήγηση αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε συστηματική συσσώρευση κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ιβανδρονικού οξέος μία φορά κάθε 4 εβδομάδες επί 48 εβδομάδες σε ασθενείς με μεταστατική οστική νόσο.

Η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος είναι χαμηλή, με μέσες τιμές κυμαινόμενες μεταξύ 84-160 ml/min. Η νεφρική κάθαρση (περίπου 60 ml/min σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) αντιστοιχεί σε 50-60% της ολικής κάθαρσης και σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Η διαφορά μεταξύ φαινομενικής ολικής και νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την απορρόφηση από τα οστά.

Η οδός απέκκρισης από τους νεφρούς δεν φαίνεται να περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισoenζυμα P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 στους επίμυες.

### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

#### *Φύλο*

Η βιοδιαθεσιμότητα και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

#### *Φυλή*

Όσον αφορά στην κατανομή του ιβανδρονικού οξέος, δεν υπάρχουν ενδείξεις κλινικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ Ασιατών και Καυκάσιων. Τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι λίγα.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η έκθεση των ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας στο ιβανδρονικό οξύ σχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης (CL<sub>cr</sub>). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub> = 21,2 ml/min), η μέση διορθωμένη ως προς τη δόση AUC<sub>0-24h</sub> αυξήθηκε κατά 110% συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Στην κλινική φαρμακολογική μελέτη WP18551, μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 6 mg (έγχυση 15 λεπτών), η μέση AUC<sub>0-24</sub> αυξήθηκε κατά 14% και 86% αντίστοιχα, σε άτομα με ήπια (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub>=68,1 ml/min) και μέτρια (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub>=41,2 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία συγκρινόμενη με υγιείς εθελοντές (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub>=120 ml/min). Η μέση C<sub>max</sub> δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και αυξήθηκε κατά 12% σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Για

τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr  $\geq$ 50 και <80 mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (CLcr  $\geq$ 30 και <50 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr <30 mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)*

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος δεδομένου ότι δε μεταβολίζεται, αλλά απομακρύνεται μέσω νεφρικής απέκκρισης και απορρόφησης από τα οστά. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Περαιτέρω, δεδομένου ότι στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι 87% περίπου, η πρόκληση κλινικώς σημαντικών αυξήσεων των ελεύθερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα εξαιτίας της υποπρωτεϊναιμίας της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, δε θεωρείται πιθανή.

#### *Ηλικιωμένοι (βλέπε παράγραφο 4.2)*

Σε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ηλικία δε βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για οποιαδήποτε από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Ο μόνος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (βλέπε κεφάλαιο για τη νεφρική δυσλειτουργία).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)*

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Bondronat σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Όπως με άλλα διφωσφονικά, ο νεφρός ταυτοποιήθηκε ως το κύριο όργανο-στόχος της συστηματικής τοξικότητας.

#### *Μεταλλαξιόγonos δράση/Καρκινογόonos δράση:*

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη καρκινογόνου δράσης. Οι δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας δεν απεκάλυψαν ενδείξεις επιδράσεων επί της γενετικής δραστηριότητας για το ιβανδρονικό οξύ.

#### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:*

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυες και κουνέλια που τους χορηγούνταν ενδοφλεβίως η ουσία. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση, η επίδραση στη γονιμότητα αφορούσε αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες σε επίπεδα δόσεων του 1 mg/kg/ημερησίως και μεγαλύτερα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που αναμένονται για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων (διφωσφονικά). Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγχων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F<sub>1</sub>) επίμυων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Οξικό οξύ (99%)  
Οξικό νάτριο  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Για να αποφευχθούν πιθανές ασυμβατότητες, το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται μόνο με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα γλυκόζης 5%.

Το Bondronat δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια  
Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C - 8°C (σε ψυγείο).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Bondronat διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φιαλίδιο (τύπου I γυάλινο φιαλίδιο των 2 ml με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτύλιο).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Η αποδέσμευση φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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



**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/012/004

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουνίου 1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2006

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bondronat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Περιέχει 88,1 mg λακτόζης (ως λακτόζη μονοϋδρική)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Χρώματος λευκού έως υπόλευκου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επιμήκους σχήματος, με χαραγμένη την ένδειξη “L2” στην μία πλευρά και “IT” στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bondronat ενδείκνυται σε ενήλικες για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικών καταγμάτων, οστικών επιπλοκών που απαιτούν ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση) σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής με Bondronat πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 50 mg την ημέρα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr} \geq 50$  και  $< 80$  mL/min).

Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr} \geq 30$  και  $< 50$  mL/min) συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 50 mg κάθε δεύτερη μέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $CL_{Cr} < 30$  mL/min) η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 50 mg άπαξ εβδομαδιαίως. Βλέπε δοσολογικές οδηγίες, ανωτέρω.

*Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Bondronat σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί, Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

Τα δισκία Bondronat πρέπει να λαμβάνονται μετά από ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) και πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρού. Παρομοίως, τα φαρμακευτικά προϊόντα και τα συμπληρώματα (συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου) πρέπει να αποφεύγονται πριν τη λήψη των δισκίων Bondronat. Η νηστεία πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου. Νερό μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bondronat (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νερό με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου. Σε περίπτωση αμφιβολίας σχετικά με δυνητικά υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο νερό της βρύσης (σκληρό νερό), συνιστάται η χρήση εμφιαλωμένου νερού με χαμηλή περιεκτικότητα σε ανόργανα στοιχεία.

- Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα γεμάτο ποτήρι νερό (180 έως 240 ml) ενώ η ασθενής κάθεται ή στέκεται σε όρθια θέση.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώσουν για 60 λεπτά μετά τη λήψη του Bondronat.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν, να πιπιλίζουν ή να θρυμματίζουν το δισκίο λόγω της δυνατότητας πρόκλησης στοματοφαρυγγικής εξέλκωσης.
- Το νερό είναι το μόνο υγρό που πρέπει να λαμβάνεται με το Bondronat.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στο ιβανδρονικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Υπασβεστιαϊμία
- Ανωμαλίες του οισοφάγου, οι οποίες καθυστερούν την οισοφαγική κένωση όπως στένωση ή αχαλασία
- Ανικανότητα ενός ατόμου να στέκεται ή να κάθεται σε όρθια θέση για τουλάχιστον 60 λεπτά

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων

Η υπασβεστιαϊμία και οι άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων πρέπει να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Bondronat. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο και/ή βιταμίνη D εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής.

#### Ερεθισμός του γαστρεντερικού συστήματος

Τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά μπορεί να προκαλέσουν τοπικό ερεθισμό στο βλεννογόνο του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος. Εξαιτίας αυτών των ενδεχόμενων ερεθιστικών δράσεων και της πιθανότητας επιδείνωσης της υποκείμενης νόσου πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Bondronat χορηγείται σε ασθενείς με ενεργά προβλήματα του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. γνωστός οισοφάγος Barrett, δυσφαγία, άλλες οισοφαγικές νόσοι, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα ή έλκη).

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικά έλκη και οισοφαγικές διαβρώσεις, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρές και χρήζουσες εισαγωγή σε νοσοκομείο, σπανίως με αιμορραγία ή ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση ή διάτρηση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά. Ο κίνδυνος σοβαρών

ανεπιθύμητων ενεργειών στον οισοφάγο εμφανίζεται μεγαλύτερος σε ασθενείς που δε συμμορφώνονται με τις δοσολογικές οδηγίες και/ή συνεχίζουν να λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ερεθισμό του οισοφάγου. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί και να μπορούν να συμμορφώνονται με τις δοσολογικές οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για σημεία ή συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη πιθανής αντίδρασης από τον οισοφάγο και οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να διακόψουν τη λήψη Bondronat και να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αναπτύξουν δυσφαγία, οδυνοφαγία, οπισθοστερνικό άλγος ή πρωτοεμφανιζόμενο ή επιδεινούμενο προκάρδιο άλγος.

Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών με τη χρήση από του στόματος διφωσφονικών, κάποια σοβαρά και με επιπλοκές.

#### Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ΜΣΑΦ

Επειδή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα διφωσφονικά συσχετίζονται με ερεθισμό του γαστρεντερικού, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση.

#### Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν Bondronat για ογκολογικές ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή μίας νέας φάσης θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες των μαλακών μορίων στο στόμα.

Συνιστάται μία οδοντιατρική εξέταση με προληπτική οδοντιατρική και μία ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν τη θεραπεία με Bondronat σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν εκτιμάται ο κίνδυνος ασθενούς να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου:

- Δραστικότητα φαρμακευτικού προϊόντος η οποία αναστέλλει την απορρόφηση του οστού (υψηλότερος κίνδυνος για εξαιρετικά δραστικές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση της θεραπείας για την απορρόφηση του οστού
- Καρκίνος, καταστάσεις συνοσηρότητας (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήκτικότητας, λοίμωξη), κάπνισμα
- Ταυτόχρονες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία στο κεφάλι και το λαιμό
- Ανεπαρκής στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, ανεπαρκώς τοποθετημένη οδοντοστοιχία, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες π.χ. εξαγωγή δοντιού

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνος ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bondronat. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση και θα πρέπει να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του Bondronat.

Το πλάνο διαχείρισης ασθενών οι οποίοι αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος γιατρού και του οδοντιάτρου ή του στοματικού χειρουργού με ειδικευση στην οστεονέκρωση της γνάθου. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Bondronat θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης και μέχρι οι συνεισφέροντες παράγοντες κινδύνου να μετριασθούν, όπου είναι δυνατόν.

### Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου

Η οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με διφωσφονικά, κυρίως σε συσχέτιση με μακροχρόνια θεραπεία. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και τη χημειοθεραπεία και/ή τοπικούς παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του εξωτερικού ακουστικού πόρου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα των άτων συμπεριλαμβανομένων χρόνιων λοιμώξεων του ωτός.

### Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί.

Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευόμαστε ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

### Νεφρική λειτουργία

Οι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν οποιαδήποτε ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με μακροχρόνια θεραπεία με Bondronat. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Bondronat συνιστάται όπως παρακολουθούνται, σύμφωνα με την εξατομικευμένη κλινική αξιολόγηση, η νεφρική λειτουργία, το ασβέστιο, τα φωσφονικά και το μαγνήσιο του ορού.

### Σπάνια κληρονομικά προβλήματα

Τα δισκία Bondronat περιέχουν λακτόζη και δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης.

### Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικού προϊόντος -τροφών

Θεωρείται πιθανό τα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο και άλλα πολυσθενή κατιόντα (όπως αργίλιο, μαγνήσιο, σίδηρο), συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος και των τροφών, να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση των δισκίων Bondronat. Ως εκ τούτου, με τέτοια προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των τροφών, η χορήγηση πρέπει να αναβάλλεται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά την από στόματος λήψη.

Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε κατά περίπου 75% όταν τα δισκία Bondronat χορηγούνταν 2 ώρες μετά από ένα συνηθισμένο γεύμα. Ως εκ τούτου, συνιστάται όπως τα δισκία λαμβάνονται μετά από ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) και η νηστεία να συνεχίζεται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δεν θεωρούνται πιθανές καθώς το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους και έχει δείξει ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.2). Το ιβανδρονικό οξύ αποβάλλεται αποκλειστικά μέσω των νεφρών και δεν υφίσταται βιομετατροπή.

#### Οι ανταγωνιστές H<sub>2</sub> ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH.

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ενδοφλεβίως χορηγούμενη ρανιτιδίνη επέφερε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του ιβανδρονικού οξέος κατά 20% περίπου (η οποία ευρίσκεται εντός της φυσιολογικής μεταβλητότητας της βιοδιαθεσιμότητας του ιβανδρονικού οξέος), πιθανώς λόγω μείωσης της γαστρικής οξύτητας. Ωστόσο, δε θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση Bondronat με H<sub>2</sub>-ανταγωνιστές ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH.

#### Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ΜΣΑΦ

Επειδή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα διφωσφονικά συσχετίζονται με ερεθισμό του γαστρεντερικού σωλήνα, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αμινογλυκοσίδες

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση διφωσφονικών με αμινογλυκοσίδες, καθώς και οι δύο ουσίες μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού για παρατεταμένα διαστήματα. Επίσης, πρέπει να δίδεται προσοχή σε πιθανή παρουσία ταυτόχρονης υπομαγνησιαιμίας.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυες κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση.

#### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το ιβανδρονικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε θηλάζοντες επίμυες, κατέδειξαν παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στους ανθρώπους. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την γονιμότητα. Σε μελέτες με αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα σε υψηλές ημερήσιες δόσεις. (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, αναμένεται ότι το Bondronat δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, οστεονέκρωση της γνάθου, ερεθισμός του γαστρεντερικού σωλήνα και οφθαλμική φλεγμονή (βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων» και παράγραφο 4.4). Η θεραπεία συνδέθηκε πιο συχνά με μείωση του

ασβεστίου ορού κάτω του φυσιολογικού εύρους τιμών (υπασβεστιαμία), ακολουθούμενη από δυσπεψία.

#### Λίστα Ανεπιθύμητων Ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από 2 πιλοτικές μελέτες Φάσης III (Πρόληψη σκελετικών συμβάντων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις: 286 ασθενείς υπό θεραπεία με Bondronat 50 mg χορηγούμενο από τους στόματος) και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1,000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν είναι δυνατή η αξιολόγησή τους από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### **Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν για την από του στόματος χορήγηση του Bondronat**

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Υπερευαισθησία †, βρογχόσπασμος †, αγγειοοίδημα †, Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία †**	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεστιαμία**				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησία, δυσγευσία (αλλοίωση της γεύσης)			
Οφθαλμικές διαταραχές			Φλεγμονή οφθαλμών †**		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Οισοφαγίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ναυτία	Αιμορραγία, δωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτιδα, δυσφαγία, ξηροστομία			

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός		Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Άτυπα υποτροχανθήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου †** Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη αντίδραση της τάξης των διφωσφονικών)	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αζωταιμία (ουραιμία)			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Θωρακικό άλγος, γριπώδης συνδρομη, αίσθημα κακουχίας, άλγος			
Παρακλινικές εξετάσεις		Παραθορμόνη αίματος αυξημένη			

\*\*Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

† Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### Υπασβεστιαμία

Η μειωμένη απέκκριση του ασβεστίου από τους νεφρούς μπορεί να συνοδεύεται από μια μείωση των επιπέδων των φωσφορικών στον ορό, η οποία δεν απαιτεί τη λήψη θεραπευτικών μέτρων. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό μπορεί να μειωθούν σε τιμές υπασβεστιαμίας.

##### Οστεονέκρωση της γνάθου

Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί, κυρίως σε καρκινικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την απορρόφηση του οστού, όπως ιβανδρονικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4). Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί για το ιβανδρονικό οξύ μετά την κυκλοφορία.

##### Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με διφωσφονικά, συμπεριλαμβανομένου του ιβανδρονικού οξέος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμβάντα αυτά δεν υποχώρησαν μέχρι τη διακοπή των διφωσφονικών.



### Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Bondronat. Ωστόσο, η από στόματος υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει συμβάματα από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, όπως στομαχικές διαταραχές, στομαχικό καύσο, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή έλκος. Πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα με σκοπό τη δέσμευση του Bondronat. Εξαιτίας του κινδύνου ερεθισμού του οισοφάγου, δεν πρέπει να προκαλείται έμετος και η ασθενής πρέπει να παραμένει σε όρθια θέση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών, διφωσφονικό, κωδικός ATC: M05B A 06.

Το ιβανδρονικό οξύ ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών ενώσεων, οι οποίες δρουν ειδικά στα οστά. Η εκλεκτική δράση τους στον οστίτη ιστό βασίζεται στην υψηλή συγγένεια των διφωσφονικών προς τα ανόργανα άλατα των οστών. Τα διφωσφονικά δρουν αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν είναι ακόμη σαφής.

*In vivo*, το ιβανδρονικό οξύ προλαμβάνει την πειραματικά προκαλούμενη καταστροφή των οστών από τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Η αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω κινητικών μελετών με <sup>45</sup>Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, ενσωματωθείσης προηγουμένως στο σκελετό.

Σε δόσεις σημαντικά υψηλότερες από τις φαρμακολογικά δραστικές, το ιβανδρονικό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στην εναπόθεση ασβεστίου στα οστά.

Η οστική απορρόφηση που οφείλεται σε κακοήθη νόσο χαρακτηρίζεται από υπερβολική οστική απορρόφηση που δεν αντιρροπείται από τον αντίστοιχο σχηματισμό οστών. Το ιβανδρονικό οξύ αναστέλλει εκλεκτικά την οστεοκλαστική δραστηριότητα, περιορίζοντας την οστική απορρόφηση και περιορίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις επιπλοκές της κακοήθους νόσου από το σκελετό.

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη μίας δόσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται από δείκτες της οστικής απορρόφησης και μίας δόσοεξαρτώμενης δράσης στα σκελετικά συμβάματα.

Η πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, με Bondronat 50 mg δισκία, αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δοκιμές φάσης III, διάρκειας 96 εβδομάδων. Οι γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και ακτινολογικός επιβεβαιωμένες οστικές μεταστάσεις τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν εικονικό

φάρμακο (277 ασθενείς) ή 50 mg Bondronat (287 ασθενείς). Τα αποτελέσματα από τις δοκιμές αυτές συνοψίζονται παρακάτω.

#### *Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας*

Το κύριο καταληκτικό σημείο των δοκιμών ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτό ήταν ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο που απαρτιζόταν από τα ακόλουθα, σχετιζόμενα με το σκελετό, συμβάματα (skeletal related events, SREs) ως επί μέρους στόχους:

- ακτινοθεραπεία σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων/επαπειλούμενων καταγμάτων
- χειρουργική επέμβαση σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων
- κατάγματα σπονδυλικής στήλης
- κατάγματα εκτός σπονδυλικής στήλης

Η ανάλυση του SMPR ήταν προσαρμοσμένη ως προς το χρόνο και θεωρήθηκε ότι ένα ή περισσότερα συμβάματα που παρατηρούνταν σε μία περίοδο 12 εβδομάδων θα μπορούσαν, δυνητικά, να σχετίζονται. Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης, τα πολλαπλά συμβάματα καταμετρούνταν μόνο μία φορά σε οποιαδήποτε δεδομένη περίοδο 12 εβδομάδων. Τα συγκεντρωτικά στοιχεία από τις μελέτες αυτές κατέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα για το Bondronat 50 mg από στόματος έναντι του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά στη μείωση των SREs μετρηθέντων με τον SMPR ( $p=0,041$ ). Για τις ασθενείς που ελάμβαναν Bondronat παρατηρήθηκε επίσης μείωση 38% στον κίνδυνο για ανάπτυξη κάποιου SRE έναντι του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 0,62,  $p = 0,003$ ). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2 Στοιχεία αποτελεσματικότητας (Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού με Μεταστατική Οστική Νόσο)**

	Όλα τα σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα (SREs)		
	Εικονικό φάρμακο n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-τιμή
SMPR (ανά ασθενή-έτος)	1,15	0,99	$p=0,041$
Σχετικός κίνδυνος SRE	-	0,62	$p=0,003$

#### *Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας*

Κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη βαθμολογία οστικού πόνου για το Bondronat 50 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση του πόνου ήταν σταθερά κάτω από τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και συνοδευόταν από σημαντικά μειωμένη χρήση αναλγητικών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η επιδείνωση της Ποιότητας Ζωής και του δείκτη ικανότητας ΠΟΥ (WHO) ήταν σημαντικά μικρότερη στις ασθενείς υπό Bondronat συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Οι συγκεντρώσεις του δείκτη οστικής απορρόφησης CTx στα ούρα (τελοπεπτίδιο τελικού C που απελευθερώνεται από κολλαγόνο τύπου I) μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα υπό Bondronat συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση αυτή των επιπέδων του CTx στα ούρα συσχετίστηκε σημαντικά με το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας SMPR (Kendall-tau-b ( $p<0,001$ )). Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται περίληψη, υπό μορφή πίνακα, αυτών των δευτερευόντων στοιχείων αποτελεσματικότητας.

**Πίνακας 3 Δευτερεύοντα στοιχεία αποτελεσματικότητας (Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού με Μεταστατική Οστική Νόσο)**

	Εικονικό φάρμακο n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-τιμή
Οστικός πόνος*	0,20	-0,10	p=0,001
Χρήση αναλγητικών *	0,85	0,60	p=0,019
Ποιότητα ζωής*	-26,8	-8,3	p=0,032
Δείκτης ικανότητας ΠΟΥ*	0,54	0,33	p=0,008
CTx ούρων**	10,95	-77,32	p=0,001

\* Μέση μεταβολή από την τιμή πριν την έναρξη της αγωγής έως την τελευταία αξιολόγηση.

\*\* Διάμεση μεταβολή από την τιμή πριν την έναρξη της αγωγής έως την τελευταία αξιολόγηση.

*Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Bondronat σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### *Απορρόφηση*

Η απορρόφηση του ιβανδρονικού οξέος στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα είναι ταχεία μετά την από στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5 έως 2 ωρών (διάμεση τιμή 1 ώρα) κατά τη νηστεία και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 0,6% περίπου. Ο βαθμός απορρόφησης περιορίζεται κατά τη λήψη με τροφή ή υγρά (εκτός από νερό). Η βιοδιαθεσιμότητα μειώνεται κατά 90% περίπου όταν το Bondronat χορηγείται με ένα συνηθισμένο πρόγευμα, συγκριτικά με τη βιοδιαθεσιμότητα που παρατηρείται σε νηστικά άτομα. Όταν λαμβάνεται 30 λεπτά πριν από κάποιο γεύμα, η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας είναι περίπου 30%. Δεν παρατηρείται σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας όταν το ιβανδρονικό οξύ λαμβάνεται 60 λεπτά πριν από κάποιο γεύμα.

Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε κατά περίπου 75% όταν τα δισκία Bondronat χορηγούνταν 2 ώρες μετά από ένα συνηθισμένο γεύμα. Ως εκ τούτου, συνιστάται όπως τα δισκία λαμβάνονται μετά από ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) και η νηστεία να συνεχίζεται για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Κατανομή*

Μετά την αρχική συστηματική έκθεση, το ιβανδρονικό οξύ συνδέεται ταχέως με τα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Στους ανθρώπους, ο φαινομενικός τελικός όγκος κατανομής είναι τουλάχιστον 90 l και η ποσότητα της δόσης που φθάνει στα οστά υπολογίζεται σε 40-50% της δόσης που ευρίσκεται στην κυκλοφορία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 87% περίπου στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και έτσι η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης θεωρείται απίθανη.

### *Βιομετατροπή*

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολισμού του ιβανδρονικού οξέος σε πειραματόζωα ή σε ανθρώπους.

### *Αποβολή*

Το απορροφηθέν κλάσμα του ιβανδρονικού οξέος απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω οστικής απορρόφησης (υπολογίζεται σε 40-50%) και το υπόλοιπο απομακρύνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς. Το μη απορροφηθέν κλάσμα του ιβανδρονικού οξέος απομακρύνεται αναλλοίωτο στα κόπρανα.

Το εύρος των παρατηρούμενων φαινομενικών χρόνων ημίσειας ζωής είναι μεγάλο και εξαρτάται από τη δόση και την ευαισθησία της μεθόδου προσδιορισμού, αλλά ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται γενικώς μεταξύ 10-60 ωρών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως, φθάνοντας το 10% των μέγιστων τιμών εντός 3 και 8 ωρών μετά την ενδοφλέβια ή την από στόματος χορήγηση αντίστοιχα.

Η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος είναι χαμηλή, με μέσες τιμές κυμαινόμενες μεταξύ 84-160 ml/min. Η νεφρική κάθαρση (περίπου 60 ml/min σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) αντιστοιχεί σε 50-60% της ολικής κάθαρσης και σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Η διαφορά μεταξύ φαινομενικής ολικής και νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την απορρόφηση από τα οστά.

Η οδός απέκκρισης από τους νεφρούς δείχνει πως δεν περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς που συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες.

#### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

##### *Φύλο*

Η βιοδιαθεσιμότητα και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

##### *Φυλή*

Όσον αφορά στην κατανομή του ιβανδρονικού οξέος, δεν υπάρχουν ενδείξεις κλινικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ Ασιατών και Καυκάσιων. Τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι λίγα.

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η έκθεση ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας στο ιβανδρονικό οξύ σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης (CL<sub>Cr</sub>). Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) που ελάμβαναν από στόματος καθημερινά 10 mg ιβανδρονικού οξέος επί 21 ημέρες, παρουσίασαν, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 2-3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (CL<sub>Cr</sub> ≥ 80 ml/min). Στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος μειώθηκε στα 44 ml/min συγκρινόμενη με 129 ml/min σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> ≥ 50 και < 80 ml/min). Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 και < 50 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

##### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2)*

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος δεδομένου ότι δε μεταβολίζεται, αλλά απομακρύνεται μέσω νεφρικής απέκκρισης και απορρόφησης από τα οστά. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Περαιτέρω, δεδομένου ότι στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι 87% περίπου, η πρόκληση κλινικώς σημαντικών αυξήσεων των ελεύθερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα εξαιτίας της υποπρωτεϊναιμίας της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, δε θεωρείται πιθανή.

##### *Ηλικιωμένοι (βλ. παράγραφο 4.2)*

Σε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ηλικία δε βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για οποιαδήποτε από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Ο μόνος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (βλ. κεφάλαιο για τη νεφρική δυσλειτουργία).

Παιδιατρικός πληθυσμός(βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Bondronat σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Όπως με άλλα διφωσφονικά, ο νεφρός ταυτοποιήθηκε ως το κύριο όργανο-στόχος της συστηματικής τοξικότητας.

*Μεταλλαξιογόνος δράση/Καρκινογόνος δράση:*

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη καρκινογόνου δράσης. Οι δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας δεν απεκάλυψαν ενδείξεις γενετικής δραστηριότητας για το ιβανδρονικό οξύ.

*Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:*

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυες και κουνέλια που τους χορηγούνταν ενδοφλεβίως ή από στόματος η ουσία. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση η επίδραση στη γονιμότητα αφορούσε αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες σε επίπεδα δόσεων του 1 mg/kg/ημερησίως και μεγαλύτερα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που αναμένονται για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων (διφωσφονικά). Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγχων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F<sub>1</sub>) επίμυων.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Ποβιδόνη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Κροσποβιδόνη

Στεατικό οξύ

Οξείδιο πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Τάλκης

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6.000

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα Bondronat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κυψέλες (αλουμινίου) που περιέχουν 7 δισκία, τα οποία διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 84 δισκία. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Η αποδέσμευση φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/012/009

EU/1/96/012/010

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουνίου 1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουνίου 2006

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bondronat 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο με 6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 6 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό,).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
Διαυγές, άχρωμο, διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bondronat ενδείκνυται σε ενήλικες για

- την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικών καταγμάτων, οστικών επιπλοκών που απαιτούν ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση) σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις
- τη θεραπεία της υπερασβεστιαϊμίας που οφείλεται σε νεοπλασία με ή χωρίς μεταστάσεις

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Bondronat θα πρέπει να λάβουν το φύλλο οδηγιών για το χρήστη και την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Η έναρξη της αγωγής με Bondronat πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση του καρκίνου.

#### Δοσολογία

#### Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις είναι 6 mg με ενδοφλέβια έγχυση, χορηγούμενα κάθε 3-4 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Χρόνος έγχυσης μειωμένης διάρκειας (π.χ. 15 λεπτά) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να χαρακτηρίζουν τη χρήση χρόνου έγχυσης μειωμένης διάρκειας σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη κάτω από 50 ml/min. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευονται την παράγραφο *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία* (βλ. παράγραφος 4.2) για συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία και τη χορήγηση σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

#### Θεραπεία της υπερασβεστιαϊμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Πριν από τη θεραπεία με Bondronat, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαϊμίας καθώς

επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Γενικώς, απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις για τους ασθενείς με οστεολυτικές μεταστάσεις συγκριτικά με τους ασθενείς με υπερασβεστιαμία χυμικού είδους. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη\*  $\geq 3$  mmol/l ή  $\geq 12$  mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριο βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη  $< 3$  mmol/l ή  $< 12$  mg/dl), τα 2 mg είναι μία αποτελεσματική δόση. Η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές ήταν 6 mg, αν και η δόση αυτή δεν προσθέτει κανένα επιπλέον όφελος όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα.

\* Σημειώστε ότι οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} = \text{ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8$$

**Ή**

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} = \text{ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{λευκωματίνη (g/dl)}]$$

Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl, πολλαπλασιάζουμε με το 4.

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (επιστροφή του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού σε επίπεδα άνω των 3 mmol/l) ήταν 18-19 ημέρες για τις δόσεις των 2 mg και 4 mg. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής για τη δόση των 6 mg ήταν 26 ημέρες.

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Το πυκνό διάλυμα Bondronat για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα 2 ωρών.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $\geq 50$  και  $< 80$  mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $\geq 30$  και  $< 50$  mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $< 30$  mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 5.2):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLCr $< 80$	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq 30$ CLCr $< 50$	4 mg (4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα
$< 30$	2 mg (2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα

<sup>1</sup> διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες



Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη CLcr<50 ml/min.

*Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ.παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bondronat σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ.παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιείται ως ακολούθως:

- Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων - προστίθεται σε 100 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης την παράγραφο της δοσολογίας παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
- Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε όγκο - προστίθεται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγείται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων. Το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω ενδο-αρτηριακής ή παραφλέβιας χορήγησης, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Υπασβεστιαμία

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Ασθενείς με διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων

Η υπασβεστιαμία και οι άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανόργανων στοιχείων πρέπει να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά πριν την έναρξη της θεραπείας της μεταστατικής οστικής νόσου με Bondronat.

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλες τις ασθενείς. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο και/ή βιταμίνη D εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής.

*Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία*

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με IV ιβανδρονικό οξύ.

Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν χορηγείται ενδοφλέβια ένεση Bondronat. Εάν συμβεί αναφυλακτική ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η ένεση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

### Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν Bondronat για ογκολογικές ενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή μίας νέας φάσης θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες των μαλακών μορίων στο στόμα.

Συνιστάται μία οδοντιατρική εξέταση με προληπτική οδοντιατρική και μία ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν τη θεραπεία με Bondronat σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν εκτιμάται ο κίνδυνος ασθενούς να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου:

- Δραστικότητα φαρμακευτικού προϊόντος η οποία αναστέλλει την απορρόφηση του οστού (υψηλότερος κίνδυνος για εξαιρετικά δραστικές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση της θεραπείας για την απορρόφηση του οστού
- Καρκίνος, καταστάσεις συνοσηρότητας (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήκτικότητας, λοίμωξη), κάπνισμα
- Ταυτόχρονες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία στο κεφάλι και το λαιμό
- Ανεπαρκής στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, ανεπαρκώς τοποθετημένη οδοντοστοιχία, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες π.χ. εξαγωγή δοντιού

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνος ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bondronat. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση και θα πρέπει να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του Bondronat.

Το πλάνο διαχείρισης ασθενών οι οποίοι αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος γιατρού και του οδοντιάτρου ή του στοματικού χειρουργού με ειδικευση στην οστεονέκρωση της γνάθου. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Bondronat θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης και μέχρι οι συνεισφέροντες παράγοντες κινδύνου να μετριαστούν, όπου είναι δυνατόν.

### Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου

Η οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με διφωσφονικά, κυρίως σε συσχέτιση με μακροχρόνια θεραπεία. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και τη χημειοθεραπεία και/ή τοπικούς παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του εξωτερικού ακουστικού πόρου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα των ώτων συμπεριλαμβανομένων χρόνιων λοιμώξεων του ωτός.

### Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οποιαδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτώχη επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί.

Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Οι κλινικές μελέτες δεν έδειξαν οποιαδήποτε ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με μακροχρόνια θεραπεία με Bondronat. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το Bondronat, συνιστάται όπως παρακολουθούνται, σύμφωνα με την εξατομικευμένη κλινική αξιολόγηση, η νεφρική λειτουργία, το ασβέστιο, τα φωσφορικά και το μαγνήσιο του ορού (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη δόση για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η υπερφόρτωση με υγρά πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

#### Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά

Προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε άλλα διφωσφονικά.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Bondronat δεν περιέχει πρακτικά νάτριο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δεν θεωρούνται πιθανές καθώς το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους και έχει δείξει να μην επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.2). Το ιβανδρονικό οξύ αποβάλλεται αποκλειστικά μέσω των νεφρών και δεν υφίσταται βιομετατροπή.

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση διφωσφονικών με αμινογλυκοσίδες, καθώς και οι δύο ουσίες μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού για παρατεταμένα διαστήματα. Επίσης, πρέπει να δίδεται προσοχή σε πιθανή παρουσία ταυτόχρονης υπομαγνησιαιμίας.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυες κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση.

#### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το ιβανδρονικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε θηλάζοντες επίμυες, κατέδειξαν παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό..

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στους ανθρώπους. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την γονιμότητα. Σε μελέτες με αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα σε υψηλές ημερήσιες δόσεις. (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το Bondronat έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, οστεονέκρωση της γνάθου, και οφθαλμική φλεγμονή (βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων» και παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που προκαλείται από όγκο συνδέεται συχνότερα με αύξηση της θερμοκρασίας σώματος. Λιγότερο συχνά αναφέρεται μείωση του ασβεστίου ορού κάτω του φυσιολογικού εύρους τιμών (υπασβεστιαμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτούνταν συγκεκριμένη θεραπεία και τα συμπτώματα υποχωρούσαν μετά από μερικές ώρες/ημέρες. Κατά την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις, η θεραπεία συνδέεται συχνότερα με εξασθένιση ακολουθούμενη από αύξηση της θερμοκρασίας σώματος και κεφαλαλγία.

##### Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 παραθέτει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τις πιλοτικές μελέτες Φάσης III (Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε όγκο: 311 ασθενείς υπό θεραπεία με Bondronat 2 mg ή 4 mg: Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις: 152 ασθενείς υπό θεραπεία με Bondronat 6 mg), και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν είναι δυνατή η αξιολόγησή τους από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για την Ενδοφλέβια Χορήγηση του Bondronat**

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Κυστίτιδα, κολπίτιδα, καντιντίαση του στόματος			
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα		Καλόηθες νεόπλασμα δέρματος			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία, δυσκρασία του αίματος			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Υπερευαισθησία †, βρογχόσπασμος †, αγγειοοίδημα † αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία †**	Παρόξυνση βρογχικού άσθματος

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Διαταραχή των παραθυρεοειδών αδένων				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεσταιμία**	Υποφωσφοραιμία			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχή ύπνου, άγχος, συναισθηματική αστάθεια			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη, δυσγευσία (αλλοίωση της γεύσης)	Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου, βλάβη ρίζας νεύρου, αμνησία, ημικρανία, νευραλγία, υπέρτονια, υπεραισθησία, παραισθησία περιστοματική, παροσμία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Καταρράκτης		Φλεγμονή οφθαλμών†**		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Κώφωση			
Καρδιακές διαταραχές	Σκελικός αποκλεισμός	Ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, αίσθημα παλμών			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Φαρυγγίτιδα	Πνευμονικό οίδημα, συριγμός			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, έμετος, δυσπεψία, γαστρεντερικός πόνος, οδοντικές διαταραχές	Γαστρεντερίτιδα, γαστρίτιδα, εξέλκωση του στόματος, δυσφαγία, χειλίτιδα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Χολολιθίαση			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Διαταραχή του δέρματος, εκχύμωση	Εξάνθημα, αλωπεκία		Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστεοαρθρίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, αρθροπάθεια, οστικός πόνος		Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου †** Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη αντίδραση της τάξης των διφοσφονικών)	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κατακράτηση ούρων, κύστη των νεφρών			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Άλγος πυέλου			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, γριπώδης συνδρομή**, οίδημα περιφερικό, εξασθένηση, δίψα	Υποθερμία			
Παρακλινικές εξετάσεις	Gamma-GT αυξημένη, κρεατινίνη αυξημένη	Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, απώλεια βάρους			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Κάκωση, άλγος της θέσης ένεσης			

\*\*Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

† Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Υπασβεστιαμία

Η μειωμένη απέκκριση του ασβεστίου από τους νεφρούς μπορεί να συνοδεύεται από μια μείωση των επιπέδων των φωσφορικών στον ορό, η οποία δεν απαιτεί τη λήψη θεραπευτικών μέτρων. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό μπορεί να μειωθούν σε τιμές υπασβεστιαμίας.

##### Γριπώδης συνδρομή

Έχει παρατηρηθεί γριπώδης σύνδρομο που περιλαμβάνει πυρετό, ρίγη, πόνους ομοιάζοντες με οστικούς και/ή μυικούς. Στα περισσότερα περιστατικά δεν απαιτήθηκε ειδική θεραπεία και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά από μερικές ώρες/ημέρες.

##### Οστεονέκρωση της γνάθου

Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί, κυρίως σε καρκινικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την απορρόφηση του οστού, όπως ιβανδρονικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4). Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί για το ιβανδρονικό οξύ μετά την κυκλοφορία.

### Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με διφωσφονικά, συμπεριλαμβανομένου του ιβανδρονικού οξέος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμβάντα αυτά δεν υποχώρησαν μέχρι τη διακοπή των διφωσφονικών.

### Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ που χορηγείται ενδοφλεβίως.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφοτέρωι οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία. Η κλινικώς σχετική υπασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών, διφωσφονικό, κωδικός ATC: M05B A 06.

Το ιβανδρονικό οξύ ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών ενώσεων, οι οποίες δρουν ειδικά στα οστά. Η εκλεκτική δράση τους στον οστίτη ιστό βασίζεται στην υψηλή συγγένεια των διφωσφονικών προς τα ανόργανα άλατα των οστών. Τα διφωσφονικά δρουν αναστέλλοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους δεν είναι ακόμη σαφής.

*In vivo*, το ιβανδρονικό οξύ προλαμβάνει την πειραματικά προκαλούμενη καταστροφή των οστών από τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Η αναστολή της ενδογενούς οστικής απορρόφησης έχει επίσης τεκμηριωθεί μέσω κινητικών μελετών με <sup>45</sup>Ca και με την απελευθέρωση ραδιενεργού τετρακυκλίνης, ενσωματωθείσης προηγουμένως στο σκελετό.

Σε δόσεις σημαντικά υψηλότερες από τις φαρμακολογικά δραστικές, το ιβανδρονικό οξύ δεν είχε καμία επίδραση στην εναπόθεση ασβεστίου στα οστά.

Η οστική απορρόφηση που οφείλεται σε κακοήθη νόσο χαρακτηρίζεται από υπερβολική οστική απορρόφηση που δεν αντirroπείται από τον αντίστοιχο σχηματισμό οστών. Το ιβανδρονικό οξύ αναστέλλει εκλεκτικά την οστεοκλαστική δραστηριότητα, περιορίζοντας την οστική απορρόφηση και περιορίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τις επιπλοκές της κακοήθους νόσου από το σκελετό.

### Κλινικές μελέτες στη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε νεοπλασία

Κλινικές μελέτες στην υπερασβεστιαμία της κακοήθειας κατέδειξαν ότι η ανασταλτική ενέργεια του ιβανδρονικού οξέος στην οστεόλυση λόγω νεοπλασίας και ιδιαίτερα στην υπερασβεστιαμία λόγω νεοπλασίας, χαρακτηρίζεται από την ελάττωση του ασβεστίου του ορού καθώς και της νεφρικής αποβολής ασβεστίου.

Σε ασθενείς με τιμή διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού  $\geq 3,0$  mmol/l πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά από επαρκή επανυδάτωσή τους, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές με τα συνιστώμενα θεραπευτικά δοσολογικά πλαίσια, οι ακόλουθοι βαθμοί ανταπόκρισης με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης:

Δόση ιβανδρονικού οξέος	% Ασθενείς με ανταπόκριση	90% διάστημα Εμπιστοσύνης
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Για τους ασθενείς αυτούς και με τις ως άνω δόσεις, ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη φυσιολογικών τιμών ασβεστίου ήταν 4 έως 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή (επιστροφή του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού σε επίπεδα άνω των 3,0 mmol/l) ήταν 18 έως 26 ημέρες.

#### Κλινικές μελέτες στην πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις

Οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις κατέδειξαν την ύπαρξη μίας δοσοεξαρτώμενης ανασταλτικής δράσης επί της οστεόλυσης, η οποία εκφράζεται από δείκτες της οστικής απορρόφησης και μίας δοσοεξαρτώμενης δράσης στα σκελετικά συμβάματα.

Η πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, με Bondronat 6 mg ενδοφλεβίως χορηγούμενο, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, δοκιμή φάσης III, διάρκειας 96 εβδομάδων. Οι γυναίκες ασθενείς με καρκίνο μαστού και ακτινολογικώς επιβεβαιωμένες οστικές μεταστάσεις τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν εικονικό φάρμακο (158 ασθενείς) ή 6 mg Bondronat (154 ασθενείς). Τα αποτελέσματα από τη δοκιμή αυτή συνοψίζονται παρακάτω.

#### *Κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας*

Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν ο δείκτης σκελετικής νοσηρότητας εντός μίας περιόδου (skeletal morbidity period rate, SMPR). Αυτός ήταν ένα σύνθετο κύριο καταληκτικό σημείο που απαρτιζόταν από τα ακόλουθα, σχετιζόμενα με το σκελετό, συμβάματα (skeletal related events, SREs) ως επί μέρους στόχους:

- ακτινοθεραπεία σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων/επαπειλούμενων καταγμάτων
- χειρουργική επέμβαση σε οστό για τη θεραπεία καταγμάτων
- κατάγματα σπονδυλικής στήλης
- κατάγματα εκτός σπονδυλικής στήλης

Η ανάλυση του SMPR ήταν προσαρμοσμένη ως προς το χρόνο και θεωρήθηκε ότι ένα ή περισσότερα συμβάματα που παρατηρούνταν σε μία περίοδο 12 εβδομάδων θα μπορούσαν, δυνητικά, να σχετίζονται. Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης, τα πολλαπλά συμβάματα καταμετρούνταν μόνο μία φορά. Τα στοιχεία από τη μελέτη αυτή κατέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα για το Bondronat 6 mg ενδοφλεβίως έναντι του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά στη μείωση των SREs μετρηθέντων με τον προσαρμοσμένο ως προς το χρόνο SMPR ( $p=0,004$ ). Ο αριθμός των SREs μειώθηκε επίσης σημαντικά με το Bondronat 6 mg και παρατηρήθηκε μείωση 40 % στον κίνδυνο για κάποιο SRE έναντι του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος 0,6,  $p = 0,003$ ). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 2.



**Πίνακας 2 Στοιχεία αποτελεσματικότητας (Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού με Μεταστατική Οστική Νόσο)**

	Όλα τα σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα (SREs)		
	Εικονικό φάρμακο n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-τιμή
SMPR (ανά ασθενή-έτος)	1,48	1,19	p=0,004
Αριθμός συμβαμάτων (ανά ασθενή)	3,64	2,65	p=0,025
Σχετικός κίνδυνος SRE	-	0,60	p=0,003

*Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας*

Κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη βαθμολογία οστικού πόνου για το Bondronat 6 mg χορηγούμενου ενδοφλεβίως συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση του πόνου ήταν σταθερά κάτω από τις τιμές πριν την έναρξη της θεραπείας καθόλη τη διάρκεια της μελέτης και συνοδευόταν από σημαντικά μειωμένη χρήση αναλγητικών. Η επιδείνωση της Ποιότητας Ζωής ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς υπό Bondronat συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζεται περίληψη, υπό μορφή πίνακα, αυτών των δευτερευόντων στοιχείων αποτελεσματικότητας.

**Πίνακας 3 Δευτερεύοντα στοιχεία αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο μαστού με μεταστατική οστική νόσο)**

	Εικονικό φάρμακο n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-τιμή
Οστικός πόνος*	0,21	-0,28	p<0,001
Χρήση αναλγητικών *	0,90	0,51	p=0,083
Ποιότητα ζωής *	-45,4	-10,3	p=0,004

\* Μέση μεταβολή από την τιμή πριν την έναρξη της αγωγής έως την τελευταία αξιολόγηση.

Σε ασθενείς υπό Bondronat, υπήρξε σημαντική μείωση των δεικτών οστικής απορρόφησης στα ούρα (πυριδινολίνη και δεοξυπυριδινολίνη), η οποία ήταν στατιστικώς σημαντική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Σε μία μελέτη σε 130 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού συγκρίθηκε η ασφάλεια του Bondronat χορηγούμενου με έγχυση διάρκειας 1 ώρας ή 15 λεπτών. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους δείκτες της νεφρικής λειτουργίας. Το συνολικό προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του ιβανδρονικού οξέος μετά την έγχυση διάρκειας 15 λεπτών ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφαλείας εγχύσεων μεγαλύτερης διάρκειας και δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφαλείας σχετικά με τη χρήση έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών.

Χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης CLcr<50 ml/min.

*Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Bondronat σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από χορήγηση 2, 4, και 6 mg ιβανδρονικού οξέος με έγχυση επί 2 ώρες, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του ιβανδρονικού οξέος είναι δοσοεξαρτώμενες.

### *Κατανομή*

Μετά την αρχική συστηματική έκθεση, το ιβανδρονικό οξύ συνδέεται ταχέως με τα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Στους ανθρώπους, ο φαινομενικός τελικός όγκος κατανομής είναι τουλάχιστον 90 l και η ποσότητα της δόσης που φθάνει στα οστά υπολογίζεται σε 40-50% της δόσης που ευρίσκεται στην κυκλοφορία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 87% περίπου στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και έτσι η αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης θεωρείται απίθανη.

### *Βιομετατροπή*

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολισμού του ιβανδρονικού οξέος σε πειραματόζωα ή σε ανθρώπους.

### *Αποβολή*

Το εύρος των παρατηρούμενων φαινομενικών χρόνων ημίσειας ζωής είναι μεγάλο και εξαρτάται από τη δόση και την ευαισθησία της μεθόδου προσδιορισμού, αλλά ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται γενικώς μεταξύ 10-60 ωρών. Ωστόσο, τα αρχικά επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως, φθάνοντας το 10% των μέγιστων τιμών εντός 3 και 8 ωρών μετά την ενδοφλέβια ή την από στόματος χορήγηση αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε συστηματική συσσώρευση κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ιβανδρονικού οξέος μία φορά κάθε 4 εβδομάδες επί 48 εβδομάδες σε ασθενείς με μεταστατική οστική νόσο.

Η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος είναι χαμηλή, με μέσες τιμές κυμαινόμενες μεταξύ 84-160 ml/min. Η νεφρική κάθαρση (περίπου 60 ml/min σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) αντιστοιχεί σε 50-60% της ολικής κάθαρσης και σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Η διαφορά μεταξύ φαινομενικής ολικής και νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την απορρόφηση από τα οστά.

Η οδός απέκκρισης από τους νεφρούς δεν φαίνεται να περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπλέον, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισoenζυμα P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 στους επίμυες.

### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

#### *Φύλο*

Η βιοδιαθεσιμότητα και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

#### *Φυλή*

Όσον αφορά στην κατανομή του ιβανδρονικού οξέος, δεν υπάρχουν ενδείξεις κλινικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ Ασιατών και Καυκάσιων. Τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι λίγα.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Η έκθεση των ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας στο ιβανδρονικό οξύ σχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης (CL<sub>cr</sub>). Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub>= 21,2 ml/min), η μέση διορθωμένη ως προς τη δόση AUC<sub>0-24h</sub> αυξήθηκε κατά 110 % συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Στην κλινική φαρμακολογική μελέτη WP18551, μετά την εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 6 mg (έγχυση 15 λεπτών), η μέση AUC<sub>0-24</sub> αυξήθηκε κατά 14% και 86% αντίστοιχα, σε άτομα με ήπια (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub>=68,1 ml/min) και μέτρια (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub>=41,2 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία συγκρινόμενη με υγιείς εθελοντές (μέση εκτιμηθείσα CL<sub>cr</sub>=120 ml/min). Η μέση C<sub>max</sub> δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και αυξήθηκε κατά 12% σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Για

τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLcr  $\geq$ 50 και <80 ml/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (CLcr  $\geq$ 30 και <50 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr <30 ml/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ.παράγραφο 4.2)*

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος δεδομένου ότι δε μεταβολίζεται, αλλά απομακρύνεται μέσω νεφρικής απέκκρισης και απορρόφησης από τα οστά. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Περαιτέρω, δεδομένου ότι στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι 87% περίπου, η πρόκληση κλινικώς σημαντικών αυξήσεων των ελεύθερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα εξαιτίας της υποπρωτεϊναιμίας της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας, δε θεωρείται πιθανή.

#### *Ηλικιωμένοι (βλ.παράγραφο 4.2)*

Σε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ηλικία δε βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για οποιαδήποτε από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Ο μόνος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (βλ. παράγραφο για τη νεφρική δυσλειτουργία).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ.παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)*

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Bondronat σε ασθενείς κάτω των 18 ετών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Όπως με άλλα διφωσφονικά, ο νεφρός ταυτοποιήθηκε ως το κύριο όργανο-στόχος της συστηματικής τοξικότητας.

#### *Μεταλλαξιγόνο/Καρκινογόνο δράση:*

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη καρκινογόνου δράσης. Οι δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας δεν απεκάλυψαν ενδείξεις επιδράσεων επί της γενετικής δραστηριότητας για το ιβανδρονικό οξύ.

#### *Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:*

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυες και κουνέλια που τους χορηγούνταν ενδοφλεβίως η ουσία. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση η επίδραση στη γονιμότητα αφορούσε αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες σε επίπεδα δόσεων του 1 mg/kg/ημερησίως και μεγαλύτερα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που αναμένονται για αυτήν την κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων (διφωσφονικά). Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρεμπόδιση του φυσιολογικού τοκετού (δυστοκία), αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγχων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα) και ανωμαλίες των οδόντων στην πρώτη γενιά (F<sub>1</sub>) επίμυων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Οξικό οξύ (99 %)  
Οξικό νάτριο  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Για να αποφευχθούν πιθανές ασυμβατότητες, το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται μόνο με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα γλυκόζης 5%.

Το Bondronat δε πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια  
Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση.

Μετά την ανασύσταση: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C - 8°C (σε ψυγείο).

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Bondronat διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 5 και 10 φιαλίδια (τύπου I γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτύλιο). Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αγρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Η αποδέσμευση φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/012/011

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουνίου 1996

Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης: 25 Ιουνίου 2006

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

### ***Ποκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση***

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

### ***Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο***

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

## **Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι θα εφαρμοστεί μία κάρτα υπενθύμισης ασθενούς αναφορικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερικό Κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bondronat 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ibandronic acid

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Οξικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Ενδοφλέβια χρήση, για έγχυση μετά από αραίωση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την αραίωση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο)

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/012/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φιαλίδιο**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Bondronat 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ibandronic acid  
I.V. χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερικό Κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bondronat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibandronic acid

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Τα δισκία περιέχουν επίσης λακτόζη μονοϋδρική. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μην πιπιλίζετε, μασάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/012/009: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/96/012/010: 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

bondronat 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**  
**Blister φύλλο αλουμινίου**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bondronat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ibandronic acid

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δε  
Τρ  
Τε  
Πε  
Πα  
Σα  
Κυ



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερικό Κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bondronat 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ibandronic acid

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Οξικό νάτριο χλωριούχο νάτριο, οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο  
5 φιαλίδια  
10 φιαλίδια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση  
Ενδοφλέβια χρήση, για έγχυση μετά από αραίωση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης πριν την ανασύσταση. Μετά την αραίωση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο)

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/96/012/011: 1 φιαλίδιο  
EU/1/96/012/012: 5 φιαλίδια  
EU/1/96/012/013: 10 φιαλίδια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φιαλίδιο**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Bondronat 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ibandronic acid  
I.V. χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

6 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### **Bondronat 2 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση** ιβανδρονικό οξύ

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Bondronat και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το Bondronat
3. Πώς να λάβετε το Bondronat
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Bondronat
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Bondronat και ποια είναι η χρήση του**

Το Bondronat περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά.

Το Bondronat χρησιμοποιείται σε ενήλικες και συνταγογραφείται σε εσάς εάν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας (ονομάζεται «οστική μεταστάση»).

- Βοηθά στην πρόληψη των οστών σας από το σπασίμο (κατάγματα)
- Βοηθά στην πρόληψη άλλων προβλημάτων των οστών που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία.

Το Bondronat μπορεί επίσης να συνταγογραφηθεί, αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου.

Το Bondronat δρα μειώνοντας την ποσότητα ασβεστίου που χάνεται από τα οστά σας. Αυτό βοηθά να σταματήσει τα οστά σας από να γίνονται πιο αδύναμα.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το Bondronat**

##### **Μην παίρνετε το Bondronat:**

- εάν είστε αλλεργικός στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου αυτού τα οποία παρατίθενται στην ενότητα 6
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Να μη λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Bondronat.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Μία ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (βλάβη του οστού στη γνάθο) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λαμβάνουν Bondronat για καταστάσεις σχετιζόμενες με καρκίνο. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να συμβεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να γίνει προσπάθεια και να αποτραπεί η ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου καθώς είναι μία επώδυνη κατάσταση, η οποία μπορεί να είναι δύσκολο να θεραπευθεί. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν κάποιες προφυλάξεις που πρέπει να πάρετε.

Πριν τη λήψη της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό /νοσοκόμο σας (επαγγελματία υγείας) εάν:

- έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα σας ή τα δόντια σας όπως φτωχή οδοντική υγεία, νόσο των ούλων ή προγραμματισμένη εξαγωγή δοντιού
- δε φροντίζετε τα δόντια σας σε τακτική βάση ή δεν έχετε κάνει οδοντιατρικό έλεγχο για μεγάλο χρονικό διάστημα
- είστε καπνιστής (καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οδοντιατρικών προβλημάτων)
- έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε αγωγή με διφωσφονικά (τα οποία χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία ή την αποτροπή διαταραχών των οστών)
- λαμβάνετε φάρμακα τα οποία ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη)
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μία οδοντιατρική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Bondronat.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών) και να κάνετε οδοντιατρικούς ελέγχους τακτικά. Εάν φοράτε οδοντοστοιχία θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι εφαρμόζει κανονικά. Εάν είστε υπό οδοντιατρική θεραπεία ή εάν θα υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές δοντιών), ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική θεραπεία και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε υπό θεραπεία με Bondronat.

Επικοινωνήστε με το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, μη επουλωμένες πληγές ή έκκριση, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστεονέκρωσης της γνάθου.

Μιλήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Bondronat:

- εάν είστε αλλεργικός σε οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό
- αν έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D, ασβεστίου ή οποιασδήποτε άλλης ανόργανης ουσίας
- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας
- εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα και ο γιατρός σας συνέστησε τον περιορισμό της καθημερινής πρόσληψης υγρών.

Περιπτώσεις σοβαρής, μερικές φορές θανατηφόρας αλλεργικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Εάν αισθανθείτε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, όπως δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, σφιχτή αίσθηση στο λαιμό, πρήξιμο της γλώσσας, ζάλη, αίσθημα απώλειας συνείδησης, ερυθρότητα ή πρήξιμο του προσώπου, εξάνθημα σώματος, ναυτία και εμετό, πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας (βλέπε παράγραφο 4).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Bondronat**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Bondronat μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Bondronat.

**Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν λαμβάνετε ένα είδος ενέσιμου αντιβιοτικού που ονομάζεται "αμινογλυκοσίδη" όπως η γενταμυκίνη. Αυτό συμβαίνει επειδή οι αμινογλυκοσίδες και το Bondronat μπορούν και τα δύο να μειώσουν την ποσότητα του ασβεστίου στο αίμα σας.

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην παίρνετε Bondronat εάν είστε έγκυος, σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μπορείτε να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές καθώς αναμένεται ότι το Bondronat δεν έχει καθόλου επίδραση ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές. Συζητήστε με το γιατρό σας πρώτα εάν θέλετε να οδηγείτε, χρησιμοποιείτε μηχανές ή εργαλεία.

**Το Bondronat περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι «ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου».**

## **3. Πώς θα λάβετε το Bondronat**

### **Πώς να λάβετε αυτό το φάρμακο**

- το Bondronat συνήθως δίνεται από γιατρό ή άλλο ιατρικό προσωπικό το οποίο διαθέτει εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου
- χορηγείται με έγχυση στη φλέβα σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Bondronat. Αυτό γίνεται για να βεβαιώσει ότι σας δίνεται η σωστή ποσότητα του φαρμάκου αυτού.

### **Πόσο να λάβετε**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Bondronat θα σας χορηγηθεί ανάλογα με την πάθησή σας. Αν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας, τότε η συνιστώμενη δόση είναι 3 φιαλίδια (6 mg) κάθε 3-4 εβδομάδες, με έγχυση μέσα στη φλέβα σας σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου, τότε η συνιστώμενη δόση είναι μία εφάπαξ χορήγηση 1 φιαλιδίου (2 mg) ή 2 φιαλιδίων (4 mg), ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειάς σας. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με έγχυση μέσα στη φλέβα σας για πάνω από δύο ώρες. Μια επαναλαμβανόμενη δόση μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή εάν η ασθένειά σας επανεμφανιστεί.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας και τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.



**Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- επίμονος πόνος και φλεγμονή των ματιών
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή την βουβωνική σας χώρα. Αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

**Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνος ή έλκη στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να εμφανίζετε πρώιμες ενδείξεις σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση (νεκρός οστικός ιστός) του οστού της γνάθου).
- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριμα από το αυτί και/ή λοίμωξη του αυτιού. Αυτό μπορεί να είναι σημάδια βλάβης του οστού στο αυτί.
- κνησμός, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών σας, της γλώσσας και του λαιμού, με δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να έχετε μια σοβαρή δυνητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2).
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

**Άγνωστες** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)

- προσβολή άσθματος.

**Άλλες πιθανές παρενέργειες**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- γριππώδης συνδρομή συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, κόπωσης, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και τις αρθρώσεις. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε μία ή δύο ώρες ή μέρες. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλευτή ή το γιατρό σας εάν τα συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μια ή δύο μέρες.
- αύξηση της θερμοκρασίας σώματος
- πόνος στο στομάχι και την κοιλιά, δυσπεψία, αδιαθεσία, έμετος ή διάρροια (υδαρή κόπρανα)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα σας
- μεταβολές των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων όπως γάμμα GT ή κρεατινίνη
- ένα πρόβλημα στον καρδιακό ρυθμό το οποίο ονομάζεται «σκελικός αποκλεισμός»
- πόνος στα οστά ή στους μύες σας
- πονοκέφαλο, αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας
- αίσθημα δίψας, πονόλαιμος, αλλαγές στη γεύση
- πρησμένα πόδια ή κάτω άκρα
- πόνος στις αρθρώσεις, αρθρίτιδα ή άλλα προβλήματα των αρθρώσεων
- προβλήματα με τον παραθυροειδή αδένά σας
- μώλωπες
- λοιμώξεις
- ένα πρόβλημα με τα μάτια σας που ονομάζεται «καταρράκτης»
- δερματικά προβλήματα
- οδοντικά προβλήματα.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- τρέμουλο ή ρίγος
- η θερμοκρασία του σώματός σας να είναι πολύ χαμηλή («υποθερμία»)
- μια κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο που ονομάζεται «εγκεφαλική αγγειακή διαταραχή» (εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία)
- καρδιακά και κυκλοφοριακά προβλήματα (συμπεριλαμβάνουν αίσθημα παλμών, έμφραγμα, υπέρταση (υψηλή πίεση αίματος) και κίρσους)
- μεταβολές στα κύτταρα του αίματός σας («αναιμία»)
- υψηλό επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα σας

- κατακράτηση υγρών και οίδημα («λεμφοίδημα»)
- υγρό στους πνεύμονές σας
- προβλήματα στο στομάχι, όπως "γαστρεντερίτιδα" ή "γαστρίτιδα"
- χολόλιθοι
- αδυναμία να ουρήσετε, κυστίτιδα (φλεγμονή ουροδόχου κύστης)
- ημικρανία
- πόνος στα νεύρα σας, κατεστραμμένη νευρική ρίζα
- κώφωση
- αυξημένη ευαισθησία στον ήχο, στη γεύση ή στην αφή ή αλλαγές στην όσφρηση
- δυσκολία στην κατάποση
- στοματικά έλκη, πρησμένα χείλη ("χειλίτιδα"), στοματικές άφθες
- κνησμός ή μούδιασμα του δέρματος γύρω από το στόμα σας
- πυελικός πόνος, εκκρίσεις, κνησμός ή πόνος στον κόλπο
- αύξηση του δέρματος που ονομάζεται «καλόηθες νεόπλασμα του δέρματος»
- απώλεια μνήμης
- προβλήματα ύπνου, αίσθημα άγχους, συναισθηματική αστάθεια, ή εναλλαγές της διάθεσης
- δερματικό εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος ή τραυματισμός στο σημείο της ένεσης
- απώλεια βάρους
- κύστη νεφρού (σάκος γεμισμένος με υγρό στο νεφρό).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσεται το Bondronat**

- Το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη εξωτερική συσκευασία και στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται
- Μετά την αραιώση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο)
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια.

#### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

##### **Τι περιέχει το Bondronat**

- Η δραστική ουσία είναι ιβανδρονικό οξύ. Ένα φιαλίδιο με 2 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό)
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, οξικό οξύ, οξικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

##### **Εμφάνιση του Bondronat και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Bondronat είναι ένα άχρωμο, διαυγές διάλυμα. Το Bondronat διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φιαλίδιο (γυάλινο φιαλίδιο 2 ml από γυαλί τύπου I με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτύλιο).

**Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

**Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**

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

**Παραγωγός**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

**Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες υγείας**

**Δοσολογία: Πρόληψη Σκελετικών Συμβαμάτων σε Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού και Οστικές Μεταστάσεις**

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις είναι 6 mg ενδοφλέβια χορηγούμενα κάθε 3-4 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $\geq$ 50 και  $<$ 80 mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $\geq$ 30 και  $<$ 50 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $<$ 30 mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLCr $<$ 80	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq$ 30 CLCr $<$ 50	4 mg (4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα
$<$ 30	2 mg (2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα

<sup>1</sup> διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης CLCr $<$ 50 ml/min.

**Δοσολογία: Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε Νεοπλασία**

Το Bondronat χορηγείται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Η δόση του φαρμάκου καθορίζεται από το γιατρό, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του τους παρακάτω παράγοντες.

Πριν από τη θεραπεία με Bondronat, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς, με 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχο νάτριο. Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (επίπεδα ασβεστίου ορού, διορθωμένα ως προς τη λευκωματίνη\*  $\geq$ 3 mmol/l ή  $\geq$ 12 mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη  $<$ 3 mmol/l ή  $<$ 12 mg/dl), τα 2 mg είναι μία αποτελεσματική δόση. Η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές ήταν 6 mg, αν και η δόση αυτή δεν προσθέτει κανένα επιπλέον όφελος όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα.

\* Σημειώστε ότι οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\begin{aligned} \text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} &= \text{Ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8 \\ \text{Η} \\ \text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} &= \text{Ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4\text{-λευκωματίνη (g/dl)}] \end{aligned}$$

Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl, πολλαπλασιάζουμε με το 4.

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (εκ νέου αύξηση του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού σε επίπεδα άνω των 3 mmol/l) ήταν 18-19 ημέρες για τις δόσεις των 2 mg και 4 mg. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής για τη δόση των 6 mg ήταν 26 ημέρες.

### Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Για το σκοπό αυτό, τα περιεχόμενα του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιούνται ως ακολούθως:

- Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις - προστίθενται σε 100 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης την παράγραφο της δοσολογίας παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
- Θεραπεία υπερασβεστιαϊμίας που οφείλεται σε νεοπλασία- προστίθενται σε 500 ml ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή σε 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών.

### Σημείωση:

Για να αποφευχθούν ενδεχόμενες ασυμβατότητες, το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα δεξτρόζης 5%. Το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα περιέχοντα ασβέστιο.

Τα αραιωμένα διαλύματα προορίζονται για εφάπαξ χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων.

Συνιστάται όπως το προϊόν, εφόσον έχει αραιωθεί, χρησιμοποιείται αμέσως (βλέπε σημείο 5 του παρόντος φύλλου οδηγιών «Πώς να φυλάσσεται το Bondronat»).

Το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω της ενδο-αρτηριακής ή παραφλέβιας χορήγησης, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή των ιστών.

### Συχνότητα χορήγησης

Για τη θεραπεία της υπερασβεστιαϊμίας που οφείλεται σε νεοπλασία, το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται γενικά ως εφάπαξ έγχυση.

Για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Bondronat επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 3-4 εβδομάδων.

### **Διάρκεια της αγωγής**

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Bondronat πρέπει να χορηγείται κάθε 3-4 εβδομάδες. Στις κλινικές δοκιμές η θεραπεία συνεχίστηκε για έως και 96 εβδομάδες.

### **Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφοτέροι οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία.

Η κλινικώς σημαντική υπασβεστιαμία (πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου του ορού) πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Bondronat 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ιβανδρονικό οξύ

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bondronat και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Bondronat
3. Πώς να πάρετε το Bondronat
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Bondronat
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Bondronat και ποια είναι η χρήση του

Το Bondronat περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά.

Το Bondronat χρησιμοποιείται σε ενήλικες και συνταγογραφείται σε εσάς εάν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας (ονομάζεται «οστική μεταστάση»).

- Βοηθά στην πρόληψη των οστών σας από το σπάσιμο (κατάγματα)
- Βοηθά στην πρόληψη άλλων προβλημάτων των οστών που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία

Το Bondronat δρα μειώνοντας την ποσότητα ασβεστίου που χάνεται από τα οστά σας. Αυτό βοηθά να σταματήσει τα οστά σας από το να γίνονται πιο αδύναμα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Bondronat

##### Μην πάρετε το Bondronat:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου αυτού τα οποία παρατίθενται στην ενότητα 6
- εάν έχετε προβλήματα με το γαστρεντερικό σωλήνα σας (οισοφάγος) όπως στένωση ή δυσκολία στην κατάποση
- εάν δεν μπορείτε να σταθείτε ή να καθίσετε σε όρθια θέση για τουλάχιστον μία ώρα (60 λεπτά) τη φορά
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Να μη λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Bondronat.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Μία ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (βλάβη του οστού στη γνάθο) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λαμβάνουν Bondronat για καταστάσεις σχετιζόμενες με καρκίνο. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να συμβεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να γίνει προσπάθεια και να αποτραπεί η ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου καθώς είναι μία επώδυνη κατάσταση, η οποία μπορεί να είναι δύσκολο να θεραπευθεί. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν κάποιες προφυλάξεις που πρέπει να πάρετε.

Πριν τη λήψη της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό /νοσοκόμο σας (επαγγελματία υγείας) εάν:

- έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα σας ή τα δόντια σας όπως φτωχή οδοντική υγεία, νόσο των ούλων ή προγραμματισμένη εξαγωγή δοντιού
- δε φροντίζετε τα δόντια σας σε τακτική βάση ή δεν έχετε κάνει οδοντιατρικό έλεγχο για μεγάλο χρονικό διάστημα
- είστε καπνιστής (καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οδοντιατρικών προβλημάτων)
- έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε αγωγή με διφωσφονικά (τα οποία χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία ή την αποτροπή διαταραχών των οστών)
- λαμβάνετε φάρμακα τα οποία ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη)
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μία οδοντιατρική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Bondronat.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών) και να κάνετε οδοντιατρικούς ελέγχους τακτικά. Εάν φοράτε οδοντοστοιχία θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι εφαρμόζει κανονικά. Εάν είστε υπό οδοντιατρική θεραπεία ή εάν θα υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές δοντιών), ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική θεραπεία και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε υπό θεραπεία με Bondronat.

Επικοινωνήστε με το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, μη επουλωμένες πληγές ή έκκριση, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστεονέκρωσης της γνάθου.

Μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Bondronat:

- εάν είστε αλλεργικός σε οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό
- εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα στην κατάποση ή στην πέψη
- εάν έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα σας ή οποιασδήποτε άλλης ανόργανης ουσίας
- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

Ερεθισμός, φλεγμονή ή εξέλκωση του οισοφάγου/γαστρεντερικού σωλήνα συχνά με συμπτώματα σοβαρού πόνου στο στήθος, σοβαρός πόνος μετά την κατάποση φαγητού και/ή ποτού, σοβαρή ναυτία ή έμετος μπορεί να συμβούν, ειδικά εάν δεν πίνετε ένα γεμάτο ποτήρι νερό και/ή ξαπλώνετε εντός μίας ώρας μετά τη λήψη Bondronat. Εάν αναπτύσσετε τέτοια συμπτώματα, σταματήστε τη λήψη Bondronat και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως (βλέπε παραγράφους 3 και 4).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Bondronat**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Bondronat μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που



δρουν ορισμένα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Bondronat.

**Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:**

- συμπληρώματα που περιέχουν ασβέστιο, μαγνήσιο, σίδηρο ή αλουμίνιο
- ακετυλοσαλικυλικό οξύ και μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται «ΜΣΑΦ» όπως η ιβουπροφαίνη ή η ναπροξένη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα ΜΣΑΦ και το Bondronat μπορούν και τα δύο να ερεθίσουν το στομάχι και το έντερό σας
- ένα είδος ενέσιμου αντιβιοτικού που ονομάζεται "αμινογλυκοσίδη" όπως η γενταμυκίνη. Αυτό συμβαίνει επειδή οι αμινογλυκοσίδες και το Bondronat μπορούν και τα δύο να μειώσουν το ποσοστό του ασβεστίου στο αίμα σας.

Η λήψη φαρμάκων που μειώνουν τα οξέα του στομάχου όπως η σιμετιδίνη και η ρανιτιδίνη, μπορεί να αυξήσει ελαφρώς τις επιδράσεις του Bondronat.

### **Το Bondronat με τροφές και ποτά**

Μην παίρνετε το Bondronat με τροφή ή άλλα ποτά εκτός από νερό καθώς το Bondronat είναι λιγότερο αποτελεσματικό εάν ληφθεί με τροφή ή ποτό (βλέπε παράγραφο 3).

Πρέπει να παίρνετε το Bondronat τουλάχιστον 6 ώρες μετά την τελευταία κατανάλωση τροφής ή ποτού ή λήψης οποιουδήποτε φαρμάκου ή συμπληρώματος διατροφής (π.χ. προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο (γάλα), αλουμίνιο, μαγνήσιο και σίδηρο) εκτός του νερού. Αφού λάβετε το δισκίο σας, περιμένετε τουλάχιστον 30 λεπτά. Τότε μπορείτε να καταναλώσετε τροφή και ποτό και να λάβετε τυχόν φάρμακα ή συμπληρώματα (βλ. παράγραφο 3).

### **Κύηση και θηλασμός**

Μη λαμβάνετε Bondronat εάν είστε έγκυος, σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μπορείτε να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές διότι εκτιμάται ότι το Bondronat έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Συζητήστε με το γιατρό σας πρώτα εάν θέλετε να οδηγείτε, χρησιμοποιείτε μηχανές ή εργαλεία.

### **Το Bondronat περιέχει λακτόζη**

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι δεν μπορεί να ανεχθείτε ή να αφομοιώσετε κάποια σάκχαρα (π.χ. εάν έχετε δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή έχετε προβλήματα με την απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Bondronat**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πρέπει να παίρνετε το δισκίο σας τουλάχιστον 6 ώρες μετά την τελευταία κατανάλωση τροφής ή ποτού ή τη λήψη άλλου φαρμάκου ή συμπληρώματος εκτός από νερό. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νερό με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου. Εάν υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με δυνητικά υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο νερό της βρύσης (σκληρό νερό), συνιστάται η χρήση εμφιαλωμένου νερού με χαμηλή περιεκτικότητα σε μέταλλα.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Bondronat. Αυτό γίνεται για να βεβαιωθεί ότι σας δίνεται η σωστή ποσότητα φαρμάκου.

### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Bondronat στη σωστή στιγμή και με τον σωστό τρόπο. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να σας προκαλέσει ερεθισμό, φλεγμονή ή έλκος στο γαστρεντερικό σωλήνα σας (οισοφάγος).

Μπορείτε να βοηθήσετε στο να σταματήσει να συμβαίνει αυτό, κάνοντας τα εξής:

- Πάρτε το δισκίο σας μόλις σηκωθείτε για την ημέρα πριν πάρετε για πρώτη φορά μέσα στη μέρα τροφή, υγρό, οποιοδήποτε φάρμακο ή συμπληρώματα
- Πάρτε το δισκίο σας με ένα γεμάτο ποτήρι σκέτου νερού (περίπου 200 ml). Μην πάρετε το δισκίο σας με οποιοδήποτε άλλο υγρό εκτός από νερό
- Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μην μασάτε, πιπιλίζετε, θρυμματίζετε ή αφήνετε το δισκίο να διαλυθεί στο στόμα σας
- Αφού πάρετε το δισκίο σας, περιμένετε για τουλάχιστον 30 λεπτά. Τότε μπορείτε να πάρετε για πρώτη φορά μέσα στη μέρα τροφή και υγρά, οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν ή συμπλήρωμα
- Μείνετε σε όρθια θέση (είτε στέκεστε είτε κάθεστε) όταν παίρνετε το δισκίο σας και για την επόμενη ώρα (60 λεπτά). Αλλιώς κάποια ποσότητα από το φάρμακο μπορεί να επιστρέψει πίσω στο γαστρεντερικό σωλήνα σας (οισοφάγος).

### **Πόσο να πάρετε**

Η συνήθης δόση του Bondronat είναι ένα δισκίο κάθε μέρα. Εάν έχετε μέτρια νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε ένα δισκίο κάθε δεύτερη μέρα. Εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε ένα δισκίο κάθε εβδομάδα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Bondronat από την κανονική**

Εάν πήρατε περισσότερα δισκία, μιλήστε με έναν γιατρό ή πηγαίνετε στο νοσοκομείο αμέσως. Πιείτε ένα γεμάτο ποτήρι γάλα προτού πάτε. Μην προσπαθήσετε να κάνετε εμετό. Μην ξαπλώσετε.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Bondronat**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν παίρνετε ένα δισκίο κάθε μέρα, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε εντελώς. Στη συνέχεια, συνεχίστε ως συνήθως την επόμενη ημέρα. Εάν παίρνετε ένα δισκίο κάθε δεύτερη ημέρα ή μία φορά την εβδομάδα, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας για συμβουλή.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Bondronat**

Συνεχίστε να παίρνετε το Bondronat για όσο χρονικό διάστημα ο γιατρός σας σας λέει. Αυτό συμβαίνει επειδή το φάρμακο θα λειτουργήσει μόνο αν λαμβάνεται όλο το διάστημα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αίσθημα αδιαθεσίας, καούρα και δυσφορία στην κατάποση (φλεγμονή του οισοφάγου/τροφικού σωλήνα σας).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα):

- έντονος πόνος στο στομάχι. Αυτό θα μπορούσε να είναι ένα σημάδι έλκους του πρώτου τμήματος του εντέρου (δωδεκαδάκτυλου) που αιμορραγεί, ή ότι το στομάχι σας έχει φλεγμονή (γαστρίτιδα).

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- επίμονος πόνος στα μάτια και φλεγμονή
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή στη βουβωνική σας χώρα. Μπορεί να έχετε πρώιμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

**Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10.000 άτομα)

- Πόνος ή έλκος στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να έχετε πρώιμη ένδειξη σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νεκρωση (νεκρός οστικός ιστός) στο οστό της γνάθου)
- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριμα από το αυτί και/ή λοίμωξη του αυτιού. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια βλάβης του οστού στο αυτί
- κνησμός, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών σας, της γλώσσας και του λαιμού με δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να έχετε μια σοβαρή δυννητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)

- προσβολή άσθματος

**Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πόνος στην κοιλιά, δυσπεψία
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας
- αδυναμία.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα):

- πόνος στο στήθος
- φαγούρα ή μυρμήγκιασμα του δέρματος (παραίσθησία)
- συμπτώματα γρίπης, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας ή πόνου
- ξηροστομία, παράξενη γεύση στο στόμα ή δυσκολία στην κατάποση
- αναιμία
- υψηλά επίπεδα ουρίας ή υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης στο αίμα σας.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Bondronat

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται
- Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Bondronat**

- Η δραστική ουσία είναι ιβανδρονικό οξύ. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

Τα άλλα συστατικά είναι:

- πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, ποβιδόνη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, στεατικό οξύ κεκαθαρμένο, οξείδιο πυριτίου κολλοειδές άνυδρο
- επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 6.000.

### **Εμφάνιση του Bondronat και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έχουν σχήμα επίμηκες και χρώμα λευκό έως υπόλευκο, με χαραγμένη την ένδειξη L2/IT. Διατίθενται σε συσκευασίες των 28 και 84 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

#### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**

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

#### **Παραγωγός**

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

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

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### **Bondronat 6 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ιβανδρονικό οξύ**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Bondronat και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το Bondronat
3. Πώς να λάβετε το Bondronat
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Bondronat
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Bondronat και ποια είναι η χρήση του**

Το Bondronat περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ. Αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά.

Το Bondronat χρησιμοποιείται σε ενήλικες και συνταγογραφείται σε εσάς εάν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας (ονομάζεται «οστική μετάσταση»).

- Βοηθά στην πρόληψη των οστών σας από το σπάσιμο (κατάγματα)
- Βοηθά στην πρόληψη άλλων προβλημάτων των οστών που μπορεί να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία.

Το Bondronat μπορεί επίσης να συνταγογραφηθεί, αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου.

Το Bondronat δρα μειώνοντας την ποσότητα ασβεστίου που χάνεται από τα οστά σας. Αυτό βοηθά να σταματήσει τα οστά σας από το να γίνονται πιο αδύναμα.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το Bondronat**

##### **Μην παίρνετε το Bondronat:**

- εάν είστε αλλεργικός στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου αυτού τα οποία παρατίθενται στην ενότητα 6
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Να μη λαμβάνετε αυτό το φάρμακο εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Bondronat.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Μία ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (βλάβη του οστού στη γνάθο) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λαμβάνουν Bondronat για καταστάσεις σχετιζόμενες με καρκίνο. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να συμβεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να γίνει προσπάθεια και να αποτραπεί η ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου καθώς είναι μία επώδυνη κατάσταση, η οποία μπορεί να είναι δύσκολο να θεραπευθεί. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν κάποιες προφυλάξεις που πρέπει να πάρετε.

Πριν τη λήψη της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό /νοσοκόμο σας (επαγγελματία υγείας) εάν:

- έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα σας ή τα δόντια σας όπως φτωχή οδοντική υγεία, νόσο των ούλων ή προγραμματισμένη εξαγωγή δοντιού
- δε φροντίζετε τα δόντια σας σε τακτική βάση ή δεν έχετε κάνει οδοντιατρικό έλεγχο για μεγάλο χρονικό διάστημα
- είστε καπνιστής (καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οδοντιατρικών προβλημάτων)
- έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε αγωγή με διφωσφονικά (τα οποία χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία ή την αποτροπή διαταραχών των οστών)
- λαμβάνετε φάρμακα τα οποία ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη)
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μία οδοντιατρική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Bondronat.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών) και να κάνετε οδοντιατρικούς ελέγχους τακτικά. Εάν φοράτε οδοντοστοιχία θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι εφαρμόζει κανονικά. Εάν είστε υπό οδοντιατρική θεραπεία ή εάν θα υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές δοντιών), ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική θεραπεία και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε υπό θεραπεία με Bondronat.

Επικοινωνήστε με το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, μη επουλωμένες πληγές ή έκκριση, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστεονέκρωσης της γνάθου.

Μιλήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Bondronat.

- εάν είστε αλλεργικός σε οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό
- αν έχετε υψηλά ή χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D, ασβέστιο ή σε οποιαδήποτε άλλη ανόργανη ουσία
- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας
- Εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα και ο γιατρός σας συστήσει τον περιορισμό της καθημερινής πρόσληψης σε υγρά.

Περιπτώσεις σοβαρής, μερικές φορές θανατηφόρας αλλεργικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Εάν αισθανθείτε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, όπως δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, σφιχτή αίσθηση στο λαιμό, πρήξιμο της γλώσσας, ζάλη, αίσθημα απώλειας συνείδησης, ερυθρότητα ή πρήξιμο του προσώπου, εξάνθημα σώματος, ναυτία και εμετό, πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας (βλ. παράγραφο 4).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Bondronat δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Bondronat**

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Bondronat μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Bondronat.

**Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν λαμβάνετε ένα είδος ενέσιμου αντιβιοτικού που ονομάζεται "αμινογλυκοσίδη" όπως η γενταμυκίνη. Αυτό συμβαίνει επειδή οι αμινογλυκοσίδες και το Bondronat μπορούν και τα δύο να μειώσουν την ποσότητα του ασβεστίου στο αίμα σας.

### **Κύηση και θηλασμός**

Μην παίρνετε Bondronat εάν είστε έγκυος, σκοπεύετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μπορείτε να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές καθώς αναμένεται ότι το Bondronat δεν έχει καθόλου επίδραση ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χρησιμοποιείτε μηχανές. Συζητήστε με το γιατρό σας πρώτα εάν θέλετε να οδηγείτε, χρησιμοποιείτε μηχανές ή εργαλεία.

**Το Bondronat περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι «ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου».**

## **3. Πώς θα λάβετε το Bondronat**

### **Πώς να λάβετε αυτό το φάρμακο**

- Το Bondronat συνήθως δίνεται από γιατρό ή άλλο ιατρικό προσωπικό το οποίο διαθέτει εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου
- Χορηγείται με έγχυση στη φλέβα σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος ενώ παίρνετε το Bondronat. Αυτό γίνεται για να βεβαιώσει ότι σας δίνεται η σωστή ποσότητα του φαρμάκου αυτού.

### **Πόσο να λάβετε**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Bondronat θα σας χορηγηθεί ανάλογα με την πάθησή σας. Αν έχετε καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας, τότε η συνιστώμενη δόση είναι 1 φιαλίδιο (6 mg) κάθε 3-4 εβδομάδες, με έγχυση μέσα στη φλέβα σας σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

Αν έχετε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας εξαιτίας ενός όγκου τότε η συνιστώμενη δόση είναι μία εφάπαξ χορήγηση 2 mg ή 4 mg, ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειάς σας. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με έγχυση μέσα στη φλέβα σας για πάνω από δύο ώρες. Μια επαναλαμβανόμενη δόση μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης ή εάν η ασθένειά σας επανεμφανιστεί.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας και τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης σε περίπτωση που έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:**

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- επίμονος πόνος και φλεγμονή των ματιών
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή την βουβωνική σας χώρα. Μπορεί να έχετε πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

**Πολύ σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνος ή έλκη στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να εμφανίζετε πρώιμες ενδείξεις σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση (νεκρός οστικός ιστός) του οστού της γνάθου)
- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριμα από το αυτί και/ή λοίμωξη του αυτιού. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια βλάβης του οστού στο αυτί
- κνησμός, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών σας, της γλώσσας και του λαιμού, με δυσκολία στην αναπνοή. Μπορεί να έχετε μια σοβαρή δυνητικά απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2)
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)

- προσβολή άσθματος.

**Άλλες πιθανές παρενέργειες**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- γριπώδης συνδρομή, συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, κόπωσης, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και τις αρθρώσεις. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε μία ή δύο ώρες ή μέρες. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλευτή ή το γιατρό σας εάν οποιαδήποτε συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μία ή δύο μέρες.
- αύξηση της θερμοκρασίας σώματος
- πόνος στο στομάχι και την κοιλιά, δυσπενία, αδιαθεσία, έμετος ή διάρροια (υδαρή κόπρανα)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή φωσφόρου στο αίμα σας
- μεταβολές των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων όπως γάμμα GT ή κρεατινίνης
- ένα πρόβλημα στον καρδιακό ρυθμό το οποίο ονομάζεται «σκελικός αποκλεισμός»
- πόνος στα οστά ή στους μύες σας
- πονοκέφαλος, αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας
- αίσθημα δίψας, πονόλαιμος, αλλαγές στη γεύση
- πρησμένα πόδια ή κάτω άκρα
- πόνος στις αρθρώσεις, αρθρίτιδα ή άλλα προβλήματα των αρθρώσεων
- προβλήματα με τον παραθυρεοειδή αδένά σας
- μώλωπες
- λοιμώξεις
- ένα πρόβλημα με τα μάτια σας που ονομάζεται «καταρράκτης»
- δερματικά προβλήματα
- οδοντικά προβλήματα.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- τρέμουλο ή ρίγος
- η θερμοκρασία του σώματός σας να είναι πολύ χαμηλή («υποθερμία»)
- μια κατάσταση που επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο που ονομάζεται «εγκεφαλική αγγειακή διαταραχή» (εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία)
- καρδιακά και κυκλοφοριακά προβλήματα (συμπεριλαμβάνουν αίσθημα παλμών, έμφραγμα, υπέρταση (υψηλή πίεση αίματος) και κίρσους)
- μεταβολές στα κύτταρα του αίματός σας («αναιμία»)
- υψηλό επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα σας



- κατακράτηση υγρών και οίδημα («λεμφοίδημα»)
- υγρό στους πνεύμονές σας
- προβλήματα στο στομάχι, όπως "γαστρεντερίτιδα" ή "γαστρίτιδα"
- χολόλιθοι
- αδυναμία να ουρήσετε, κυστίτιδα (φλεγμονή ουροδόχου κύστης)
- ημικρανία
- πόνος στα νεύρα σας, κατεστραμμένη νευρική ρίζα
- κώφωση
- αυξημένη ευαισθησία στον ήχο, στη γεύση ή στην αφή ή αλλαγές στην όσφρηση
- δυσκολία στην κατάποση
- στοματικά έλκη, πρησμένα χείλη ("χειλίτιδα"), στοματικές άφθες
- κνησμός ή μούδιασμα του δέρματος γύρω από το στόμα σας
- πυελικός πόνος, εκκρίσεις, κνησμός ή πόνος στον κόλπο
- αύξηση του δέρματος που ονομάζεται «καλόηθες νεόπλασμα του δέρματος»
- απώλεια μνήμης
- προβλήματα ύπνου, αίσθημα άγχους, συναισθηματική αστάθεια, ή εναλλαγές της διάθεσης
- δερματικό εξάνθημα
- τριχόπτωση
- πόνος ή τραυματισμός στο σημείο της ένεσης
- απώλεια βάρους
- κύστη νεφρού (σάκος γεμισμένος με υγρό στο νεφρό).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσεται το Bondronat**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη εξωτερική συσκευασία και στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται
- Μετά την αραιώση το διάλυμα για έγχυση είναι σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C (σε ψυγείο)
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια.

#### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

##### **Τι περιέχει το Bondronat**

- Η δραστική ουσία είναι ιβανδρονικό οξύ. Ένα φιαλίδιο με 6 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 6 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό)
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, οξικό οξύ, οξικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

##### **Εμφάνιση του Bondronat και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Bondronat είναι ένα άχρωμο, διαυγές διάλυμα. Το Bondronat διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 5 και 10 φιαλίδια (τύπου I γυάλινο φιαλίδιο των 6 ml με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτύλιο). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

## **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**

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

### **Παραγωγός**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

---

### Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται μόνο για επαγγελματίες υγείας

#### **Δοσολογία: Πρόληψη Σκελετικών Συμβαμάτων σε Ασθενείς με Καρκίνο Μαστού και Οστικές Μεταστάσεις**

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις είναι 6 mg ενδοφλέβια χορηγούμενα κάθε 3-4 εβδομάδες. Η δόση πρέπει να χορηγείται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $\geq$ 50 και  $<$ 80 mL/min) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $\geq$ 30 και  $<$ 50 mL/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr  $<$ 30 mL/min), οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις:

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Δοσολογία	Όγκος έγχυσης <sup>1</sup> και Χρόνος <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLCr $<$ 80	6 mg (6 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	100 ml για 15 λεπτά
$\geq$ 30 CLCr $<$ 50	4 mg (4 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα
$<$ 30	2 mg (2 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση)	500 ml για 1 ώρα

<sup>1</sup> διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διάλυμα γλυκόζης 5%

<sup>2</sup> Χορήγηση κάθε 3 με 4 εβδομάδες

Ο χρόνος έγχυσης διάρκειας 15 λεπτών δεν έχει μελετηθεί σε καρκινοπαθείς ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης CLCr $<$ 50 ml/min.

#### **Δοσολογία: Θεραπεία υπερασβεστιαμίας που οφείλεται σε Νεοπλασία**

Το Bondronat χορηγείται συνήθως σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Η δόση του φαρμάκου καθορίζεται από το γιατρό, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του τους παρακάτω παράγοντες.

Πριν από τη θεραπεία με Bondronat, ο ασθενής πρέπει να έχει επανυδατωθεί επαρκώς, με 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχο νάτριο. Πρέπει να εξετάζεται η βαρύτητα της υπερασβεστιαμίας καθώς επίσης και το είδος της νεοπλασίας. Στους περισσότερους ασθενείς με σοβαρή υπερασβεστιαμία (επίπεδα ασβεστίου ορού, διορθωμένα ως προς τη λευκωματίνη\*  $\geq$ 3 mmol/l ή  $\geq$ 12 mg/dl) τα 4 mg είναι επαρκής εφάπαξ δόση. Σε ασθενείς με μέτριου βαθμού υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη  $<$ 3 mmol/l ή  $<$ 12 mg/dl), τα 2 mg είναι μία αποτελεσματική δόση. Η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές ήταν 6 mg, αν και η δόση αυτή δεν προσθέτει κανένα επιπλέον όφελος όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα.

\* Σημειώστε ότι οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου του ορού, διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη, υπολογίζονται ως εξής:

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mmol/l)} = \text{Ασβέστιο ορού (mmol/l)} - [0,02 \times \text{λευκωματίνη (g/l)}] + 0,8$$

**Η**

$$\text{Ασβέστιο ορού, διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη (mg/dl)} = \text{Ασβέστιο ορού (mg/dl)} + 0,8 \times [4\text{-λευκωματίνη (g/dl)}]$$

Για τη μετατροπή της τιμής του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου του ορού από mmol/l σε mg/dl, πολλαπλασιάζουμε με το 4.

Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου του ορού μπορούν να ελαττωθούν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 7 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (εκ νέου αύξηση του διορθωμένου ως προς τη λευκωματίνη ασβεστίου ορού σε επίπεδα άνω των 3 mmol/l) ήταν 18-19 ημέρες για τις δόσεις των 2 mg και 4 mg. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής για τη δόση των 6 mg ήταν 26 ημέρες.

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Για το σκοπό αυτό, τα περιεχόμενα του φιαλιδίου πρέπει να χρησιμοποιούνται ως ακολούθως:

- Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις - προστίθενται σε 100 ml ισότονου διαλύματος γλωριούχου νατρίου ή 100 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και να χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών. Βλέπε επίσης την παράγραφο της δοσολογίας παραπάνω για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
- Θεραπεία υπερασβεσταιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία - προστίθενται σε 500 ml ισότονου διαλύματος γλωριούχου νατρίου ή 500 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% και χορηγούνται με έγχυση σε διάστημα 2 ωρών.

Σημείωση:

Για να αποφευχθούν ενδεχόμενες ασυμβατότητες, το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με ισότονο διάλυμα γλωριούχου νατρίου ή διάλυμα δεξτρόζης 5%. Το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα περιέχοντα ασβέστιο.

Τα αραιωμένα διαλύματα προορίζονται για εφάπαξ χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα, ελεύθερα σωματιδίων.

Συνιστάται όπως το προϊόν, εφόσον έχει αραιωθεί, χρησιμοποιείται αμέσως (βλέπε σημείο 5 του παρόντος φύλλου οδηγιών «Πώς να φυλάσσεται το Bondronat»).

Το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μέσω της ενδο-αρτηριακής ή παραφλέβιας χορήγησης, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει καταστροφή των ιστών.

### **Συχνότητα χορήγησης**

Για τη θεραπεία της υπερασβεσταιμίας που οφείλεται σε νεοπλασία, το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται γενικά ως εφάπαξ έγχυση.

Για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Bondronat επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 3-4 εβδομάδων.

**Διάρκεια της αγωγής**

Ένας περιορισμένος αριθμός ασθενών (50 ασθενείς) έχει λάβει μία δεύτερη έγχυση για την υπερασβεστιαμία. Η επανάληψη της θεραπείας μπορεί να εξετασθεί σε περίπτωση υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαμίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις, η έγχυση Bondronat πρέπει να χορηγείται κάθε 3-4 εβδομάδες. Στις κλινικές δοκιμές η θεραπεία συνεχίστηκε για έως και 96 εβδομάδες.

**Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία οξείας δηλητηρίασης με το Bondronat πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Δεδομένου ότι σε προκλινικές μελέτες με υψηλές δόσεις, αμφοτέροι οι νεφροί και το ήπαρ αποτελούσαν όργανα-στόχους της τοξικότητας, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία.

Η κλινικώς σημαντική υπασβεστιαμία (πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου του ορού) πρέπει να διορθώνεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου.