

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bondronat 2 mg innrennsliþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 2 ml af innrennsliþykkni, lausn inniheldur 2 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn.

Tær, litlaus lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bondronat er ætlað fullorðnum til

- Varnar beinkvillum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislameðferð eða skurðaðgerð) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum
- Meðferðar á blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis, með eða án meinvarpa

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Afhenda á sjúklingum sem fá meðferð með Bondronat fylgiseðil og minnskort fyrir sjúklinga.

Einungis læknar með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með Bondronat.

Skammtar

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð á 3 – 4 vikna fresti. Gefa skal skammtinn í innrennsli á a.m.k. 15 mínútum. Styttri (þ.e. 15 mín.) innrennslistíma skal einungis nota hjá sjúklingum með eðlilega eða væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem einkenna notkun á styttri innrennslistíma hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun lægri en 50 ml/mín. Þeir sem ávísa lyfinu eiga að taka mið af kaflanum *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* (sjá kafla 4.2) varðandi ráðleggingar um skömmtun og gjöf hjá þessum sjúklingahópi.

Meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis

Fyrir meðferð með Bondronat á sjúklingurinn að hafa fengið nægilega vökvagjöf með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Tekið skal tillit til þess hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er, svo og um hvers konar æxli er að ræða. Venjulega þurfa sjúklingar með beineyðandi meinvörp lægri skammta en sjúklingar með vessatengda (humoral type) blóðkalsíumhækkun. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur ekki verkunina.

*Athugið albúmín-leiðrétt þéttni kalsíums í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi er breytt úr mmól/l í mg/dl með því að margfalda með 4.

Yfirleitt má koma hækkun kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Meðaltími í að sjúklingur fengi bakslag (aftur hækkun albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi í yfir 3mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Meðaltími í bakslag við 6 mg skammt var 26 dagar.

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við óeðlilegri blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Bondronat innrennslisþykkni, lausn á að gefa sem innrennslis í æð á 2 klukkustundum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr \geq 50 og $<$ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr \geq 30 og $<$ 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $<$ 30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 5.2):

| Kreatínínhreinsun (ml/mín.) | Skammtur | Innrennslismagn ¹ og tími ² |
|-----------------------------|---|---|
| \geq 50 CLcr $<$ 80 | 6 mg (6 ml af innrennslisþykkni, lausn) | 100 ml á 15 mínútum |
| \geq 30 CLcr $<$ 50 | 4 mg (4 ml af innrennslisþykkni, lausn) | 500 ml á 1 klst. |
| $<$ 30 | 2 mg (2 ml af innrennslisþykkni, lausn) | 500 ml á 1 klst. |

¹ 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslisþími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínínhreinsun $<$ 50 ml/mín.

Aldraðir (>65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Bondronats hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og kafla 5.2).

Lyfjagöf

Til notkunar í bláæð.

Nota skal innihald hettuglassins samkvæmt eftirfarandi:

- Fyrirbyggjandi við beinkvillum – bætt út í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5% glúkósalausn og gefið sem innrennsli á að minnsta kosti 15 mínútum. Sjá kafla hér að ofan um skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi
- Meðferð við blóðkalsíumlækkun vegna æxla – bætt út í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5% glúkósalausn og gefið sem innrennsli á 2 klukkustundum

Eingöngu einnota. Einungis á að nota tæra lausn án agna.

Bondronat innrennsliþykkni, lausn á að gefa sem innrennsli í æð.

Gæta skal þess að Bondronat innrennsliþykkni, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Blóðkalsíumlækkun

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina og steinefna

Ná þarf árangri við meðferð á blóðkalsíumlækkun og öðrum truflunum á efnaskiptum beina og steinefna áður en meðferð með Bondronat við meinvörpum í beinum hefst. Nægileg inntaka kalsíums og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Sjúklingar eiga að fá viðbótar kalsíum og/eða D-vítamín ef inntaka í fæðu er ekki fullnægjandi.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Viðeigandi lækniástoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar Bondronat er gefið í bláæð. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta innrennsli samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá krabbameinssjúklingum sem fá Bondronat (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Bondronat hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:

- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með Bondronat stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf Bondronat.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánu samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með Bondronat þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í hlust

Tilkynnt hefur verið um beindrep í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Meðal hugsanlegra áhættuþátta fyrir beindrep í hlust eru steranotkun og krabbameinslyf og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Íhuga á hvort um beindrep í hlust geti verið að ræða hjá sjúklingum sem fá bisfosfónöt og einkenni frá eyrum, þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyrum.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa.

Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna vísbendingar um skerðingu á nýrnastarfsemi við langtíma meðferð með Bondronat. Samkvæmt klínísku mati á hverjum sjúklingi fyrir sig er þó ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi, kalsíum, fosfati og magnesíum í sermi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Bondronat (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Ekki er hægt að ráðleggja skammta handa sjúklingum með mikið skerta lifrarástarfsemi þar sem klínísk gögn eru ekki fyrirliggjandi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Forðast skal of mikla vökvagiöf hjá sjúklingum með hættu á hjartabilun.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir bisfosfónötum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Bondronat er nánast natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og verður ekki fyrir neinum umbrotum.

Varúðar skal gætt þegar bisfosfónöt eru gefin með amínóglýkósíðum, þar sem bæði lyfin geta lækkað kalsíumbéttni í sermi í langan tíma. Veita skal athygli mögulegri samhliða lækkun á magnesíum í blóði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þunguðum konum eru ekki fyrir hendi. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Þar af leiðandi ætti ekki að nota Bondronat á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra er skilin út í brjóstamjólki. Rannsóknir hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að íbandrónsýra kemur fram í lágum styrk í mjólkinni eftir gjöf í æð. Bondronat á ekki að nota á meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkana er talið að Bondronat hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru bráðaofnæmisviðbrögð/lost, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka og augnbólga (sjá kaflann “Lýsing valinna aukaverkana” og kafla 4.4).

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla er oftast tengd hækkun á líkamshita. Sjaldnar er tilkynnt um lækun kalsíums í sermi undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækun). Yfirleitt er ekki þörf á sérstakri meðferð og það dregur úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Sem fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum kemur oftast fram, þróttleysi og þar á eftir hækkaður líkamshiti og höfuðverkur, við meðferðina.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr fasa III lykilrannsóknum (meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla: 311 sjúklingar meðhöndlaðir með 2 mg eða 4 mg; fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 152 sjúklingar meðhöndlaðir með Bondronat 6 mg), og frá reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (>1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir gjöf Bondronat í bláæð

| Flokkun eftir líffærum | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | <u>Koma örsjaldan fyrir</u> | <u>Tíðni ekki þekkt</u> |
|--|------------------------------------|---|-----------------|---|-------------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra | Sýking | Blöðrubólga, leggangabólga, sveppasýking í munni | | | |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | | Góðkynja húðæxli | | | |
| Blóð og eitlar | | Blóðleysi, alvarleg blóðmei | | | |
| Ónæmiskerfi | | | | Ofnæmi†, berkjukrampar†, ofsabjúgur†, Bráðaofnæmi/lost†** | Versnun astma |
| Innkirtlar | Kalkkirtlaröskun | | | | |
| Efnaskipti og næring | Blóðkalsíumlækkun** | Fosfatlækkun í blóði | | | |
| Geðræn vandamál | | Svefntruflanir, kvíði, geðsveiflur (affection lability) | | | |
| Taugakerfi | Höfuðverkur, sundl, bragðtruflanir | Heilaæðaröskun, skemmd í taugarót, minnisleysi, mígreni, taugaverkur, ofstæling, ofurtilfinningar, dofi umhverfis munninn, lyktarglöp | | | |
| Augu | Drer (cataract) | | Augnbólga†** | | |
| Eyru og völundarhúsi | | Heyrnarleysi | | | |
| Hjarta | Greinrof | Blóðþurrð í hjartavöðva, hjarta- og æðakvillar, hjartsláttarónot | | | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Kokbólga | Lungnabjúgur, soghljóð (stridor) | | | |

| Flokkun eftir líffærum | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | <u>Koma örsjaldan fyrir</u> | <u>Tíðni ekki þekkt</u> |
|--|--|--|---|--|-------------------------|
| Meltingarfæri | Niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, sársauki í meltingarvegi, tannkvillar | Maga- og garnabólga, magabólga munnsár, kyngingartregða, varabólga | | | |
| Lifur og gall | | Gallsteinaveiki | | | |
| Húð og undirhúð | Húðvandamál, flekkblæðing | Útbrot, hárlós | | Stevens-Johnson heilkenni†, regnboga roði†, blöðruhúðbólga† | |
| Stoðkerfi og stoðvefur | Slitgigt, vöðvaþrautir, liðverkir, liðvandamál | | Afbrigðileg neðanlærhnúttubrot og brot á lærleggsbol† | Beindrep í kjálka†** Beindrep í hlust (aukaverkun af öllum lyfjum í flokki bisfosfónata)† | |
| Nýru og þvaggfæri | | Þvagteppa, blöðrumyndun í nýrum | | | |
| Æxlunarfæri og brjóst | | Verkur í grindarholi | | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Sótthiti, inflúensulík veikindi**, útlægur bjúgur, þróttleysi, óeðlilegur þorsti | Of lágur líkamshiti | | | |
| Rannsóknarniðurstöður | Aukið gamma-GT, aukið kreatínín | Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdartap | | | |
| Áverkar og eitranir | | Meiðsli, verkur á stungustað | | | |

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðkalsíumlækkun

Minnkaður útskilnaður kalsíums í nýrum getur fylgt lækkun á fosfatgildum í sermi sem ekki þarfnast meðferðar. Gildi kalsíums í sermi getur fallið niður í gildi blóðkalsíumlækkunar.

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi sem samanstanda af hita, hrolli, bein og/eða vöðvaverkjum hafa komið fram. Í flestum tilvikum var ekki þörf á sérstakri meðferð og dró úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmun

Enn er ekki fyrir hendi reynsla af bráðri eitrun af völdum Bondronat innrennslisþykkis, lausnar. Þar sem það hefur sýnt sig að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða fyrir eituráhrifum við stóra skammta í forklínískum rannsóknum, á að fylgjast með nýrna- og lifrarstarfsemi. Klínískt mikilvæga blóðkalsíumlækkun á að leiðrétta með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M 05B A 06.

Íbandrónsýra tilheyrir bisfosfónatflokknum sem hefur sérvirkni á bein. Þessi sérhæfða verkun á beinvef byggir á mikilli sækni bisfosfónata í steinefni beina. Bisfosfónöt verka með því að draga úr beinætuvirkni, þó að nákvæmur verkunarháttur sé enn ekki ljós.

In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum, vegna hlés á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Sýnt hefur verið fram á bælingu á innra niðurbroti beina í ⁴⁵Ca lyfjahvarfa rannsóknum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var fellt inn í beinagrindina.

Við skammta sem voru töluvert stærri en lyfjafraeðilega virkir skammtar hafði íbandrónsýra engin áhrif á steinefnaútfellingu í beinum.

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóma einkennist af of miklu niðurbroti beina sem helst ekki í hendur við eðlilega beinmyndun. Íbandrónsýra hamlar valbundið beinætuvirkni, sem dregur úr niðurbroti beina og dregur þannig úr fylgikvillum illkynja sjúkdómsins í beinagrind.

Klínískar rannsóknir á meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxla

Klínískar rannsóknir á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla hafa sýnt að bælandi verkun íbandrónsýru á beineyðingu af völdum æxla og sérstaklega á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla einkennist af lækkun á kalsíum í sermi og útskilnaði kalsíums í þvagi.

Við venjulega meðferðarskammta hefur verið sýnt í klínískum rannsóknum fram á eftirfarandi svarhlutfall með viðkomandi öryggismörk fyrir sjúklinga með grunnildi fyrir albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi upp á $\geq 3,0$ mmól/l eftir fullnægjandi vökvagjöf.

| Skammtur íbandrónsýru | % sjúklinga sem svara meðferð | 90% vikmörk |
|-----------------------|-------------------------------|-------------|
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

Miðgildi tímans sem það tók að ná kalsíum í blóði niður í eðlileg gildi hjá þessum sjúklingum við þessa skammta var 4-7 dagar. Miðgildi tímans að bakslagi (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi fór aftur yfir 3 mmól/l) var 18-26 dagar.

Klínískar rannsóknir á meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum hefur verið sýnt fram á skammtaháð hamlandi áhrif á beineyðingu, sem koma fram í auðkennum niðurbrots á beinum, og skammtaháð áhrif á beinkvilla.

Meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum með Bondronat 6 mg í bláæð var metin í einni III. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu sem stóð í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (158 sjúklingar) eða 6 mg Bondronat (154 sjúklingar). Niðurstöður úr þessari rannsókn eru teknar saman hér fyrir neðan.

Aðalendapunktur virkni (efficacy)

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni tímabila þar sem sjúkdómseinkenni frá beinum komu fram (skeletal morbidity period rate = SMPR). Þetta var samsettur endapunktur sem hafði eftirfarandi einkenni frá beinum sem undirþætti:

- geislameðferð beina til þess að meðhöndla beinbrot/yfirvofandi beinbrot
- skurðaðgerð á beinum til meðferðar á beinbrotum
- hryggbrot
- beinbrot utan hryggjar

Greining á SMPR var aðlöguð tíma og talið að eitt eða fleiri einkenni sem komu fram á einu 12 vikna tímabili gætu hugsanlega verið tengd. Einkenni sem komu oft fram voru því einungis talin einu sinni vegna greiningarinnar. Upplýsingar úr þessari rannsókn sýndu marktækan ávinning Bondronat 6 mg í bláæð umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum sem voru mæld með SMPR sem hafði verið aðlagð tíma ($p=0.004$). Fjöldi einkenna frá beinum var einnig marktækt minni fyrir Bondronat 6 mg og 40% minnkun varð í hættu á einkennum frá beinum í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,6, $p=0.003$). Virkniniðurstöður koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Virkniniðurstöður (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

| | Öll einkenni frá beinum (SRE) | | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------|
| | Lyfleysa n=158 | Bondronat 6 mg n=154 | p-gildi |
| SMPR (á hvert sjúklingaár) | 1,48 | 1,19 | $p=0,004$ |
| Fjöldi einkenna (á hvern sjúkling) | 3,64 | 2,65 | $p=0,025$ |
| Hlutfallsleg áhætta SRE | - | 0,60 | $p=0,003$ |

Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir Bondronat 6 mg í bláæð samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélst stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af

marktækri minnkun í notkun verkjalyfja. Minnkun á lífsgæðum var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu Bondronat borið saman við lyfleysu. Samantekt fyrir þessa aukaendapunkta má finna í töflu 3.

Tafla 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

| | Lyfleysa n=158 | Bondronat 6 mg n=154 | p-gildi |
|---------------------|-------------------|-------------------------|----------|
| Verkur í beinum* | 0,21 | -0,28 | p< 0,001 |
| Notkun verkjalyfja* | 0,90 | 0,51 | p=0,083 |
| Lífsgæði * | -45,4 | -10,3 | p=0,004 |

* Meðalbreyting frá grunnlínu að síðasta mati.

Veruleg minnkun varð á merkjum um niðurbrot beina í þvagi (pýridínólín og deoxýpýridínólín) hjá sjúklingum sem fengu Bondronat og var hún tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn á 130 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var öryggi Bondronat sem gefið var með innrennsli á 1 klukkustund borið saman við innrennsli á 15 mínútum. Enginn munur á nýrnastarfsemi kom fram. Aukaverkanir sem tengdust íbandrónsýru eftir innrennsli á 15 mínútum voru í samræmi við þær upplýsingar um öryggi sem þegar voru til fyrir lengri innrennslistíma og engar nýjar aukaverkanir í tengslum við 15 mínútna innrennslistíma komu fram.

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með <50 ml/mín. kreatínínhreinsun.

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Bondronats hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir tveggja klukkustunda innrennslisgjöf 2, 4 og 6 mg af íbandrónsýru eru lyfjahvarfastuðlar í hlutfalli við skammt.

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og sá hluti af skammti sem kemst í bein er áætlaður 40-50% af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 87% við lækningalega þéttni og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbroti í dýrum eða mönnum.

Brotthvarf

Þeir helmingunartímar sem hafa sést spanna vítt bil og eru háðir skömmtum og nákvæmni mæliaðferða, en sýnilegur helmingunartími brotthvarfs er yfirleitt á bilinu 10-60 klukkustundir. Fyrstu plasmagildi falla þó fljótt og eru 10% af hámarksgildi eftir 3 klukkustundir ef lyfið er gefið í æð og 8 klukkustundir ef lyfið er gefið til inntöku. Engin almenn uppsöfnun kom fram þegar íbandrónsýra var gefin í æð einu sinni á 4 vikna fresti í 48 vikur sjúklingum með meinvörp í beinum.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60% af heildarúthreinsun og er tengd kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brottvarf um nýru virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cytókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá bæði körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Áhrif íbandrónsýru á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er háð kreatínínhreinsun (CLcr). Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð meðal CLcr = 21,2 ml/mín.) hækkaði meðal skammtaaðlagð AUC₀₋₂₄ um 110% samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Í klínísku lyfjafræðirannsókninni WP18551 hækkaði meðal AUC₀₋₂₄ um 14% hjá einstaklingum með væga (áætluð meðal kreatínínhreinsun=68,1 ml/mín.) og miðlungi mikla (áætluð meðal kreatínínhreinsun=41,2 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og um 86% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (áætluð meðal kreatínínhreinsun=120 ml/mín.), eftir að einn 6 mg skammtur hafði verið gefinn í bláæð (15 mínútna innrennsli). Meðal C_{max} hækkaði ekki hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og hækkaði um 12% hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr ≥50 og <80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr ≥30 og <50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er skammtaaðlögun ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Lifrín gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru þar sem hún umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Enn fremur, þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87% við lækningalega þéttni er ólíklegt að próteinskortur í blóði við alvarlegan lifrarsjúkdóm leiði til klínískt marktækrar aukningar á þéttni óbundins efnis í plasma.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera óháður áhrifaþáttur þeirra lyfjavarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bondronat hjá sjúklingum undir 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta markliffæri almennra eituráhrifa í líkamanum.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðafefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðafefni.

Eituráhrif á æxlun:

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærrí. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag.

Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sem vænta mátti fyrir þennan lyfjaflokk (bisfosfónöt). Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing), aukinna breytinga á innnyflum (nýma grindarhols þvagpípu heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Ediksýra (99%)
Natríumasetat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika á eingöngu að þynna Bondronat innrennslisþykkni, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn.

Bondronat á ekki að blanda lausnum sem innihalda kalsíum.

6.3 Geymsluþol

5 ár.
Eftir blöndun: 24 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Eftir blöndun: Geymið við 2°C – 8°C (í kæli).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað án tafar er geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 til 8°C, nema að blöndun hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Bondronat er í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas (2 ml glerhettuglas af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
Halda skal losun lyfjaefna í umhverfið í lágmarki.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/012/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júní 1996.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júní 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Bondronat 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Inniheldur 88,1 mg af mjólkursykri (sem mjólkursykurseinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Hvítar eða beinhvítar filmuhúðaðar töflur, aflangar með áletrunina “L2” í grafna á annarri hliðinni og “IT” á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bondronat er ætlað til varnar beinkvillum hjá fullorðnum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislameðferð eða skurðaðgerð) sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknað með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með Bondronat.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 50 mg filmuhúðuð tafla á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið skerta nýrnastarfsemi ($CL_{cr} \geq 50$ og < 80 ml/mín.).

Hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi ($CL_{cr} \geq 30$ og < 50 ml/mín.) er mælt með skammtaaðlögun í eina 50 mg filmuhúðaða töflu annan hvorn dag (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CL_{cr} < 30$ ml/mín.) er ráðlagður skammtur ein 50 mg filmuhúðuð tafla einu sinni í viku. Sjá skammtaleiðbeiningar framar.

Aldraðir (>65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Bondronats hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka á Bondronat töflur eftir næturföstu (a.m.k. 6 klst.) og áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins er neytt. Á sama hátt á að forðast lyf og fæðubótarefni (þar með talið kalsíum) áður en Bondronat töflur eru teknar. Halda á föstu áfram í a.m.k. 30 mínútur eftir að taflan er tekin. Drekkja má vatn hvenær sem er meðan á meðferð með Bondronat stendur (sjá kafla 4.5). Ekki má nota kalsíumríkt vatn. Ef mikið magn kalsíums í kranavatni er talið vera áhyggjuefni er ráðlagt að nota vatn á flöskum sem inniheldur lítið magn steinefna.

- Töflurnar á að gleypa heilar með fullu glasi af vatni (180 til 240 ml) meðan sjúklingurinn stendur eða situr uppréttur.
- Sjúklingar skulu ekki leggjast í 60 mínútur eftir töku Bondronat.
- Sjúklingar skulu ekki tryggja, sjúga eða mylja töfluna vegna möguleika á sáramyndun í munni og koki.
- Vatn er eini drykkurinn sem neyta má með Bondronat.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Blóðkalsíumlækkun
- Frábrigði í vélinda sem seinka vélindatæmingu, svo sem þrengsli eða vélindalokakrampi (achalasia)
- Vangeta til að standa eða sitja uppréttur í a.m.k. 60 mínútur

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina eða steinefna

Rétta verður blóðkalsíumlækkun og aðrar truflanir á umbroti beina og steinefna áður en meðferð með Bondronat hefst. Brýnt er að allir sjúklingar fái nóg af kalki og D-vítamíni. Sjúklingar eiga að fá uppbót af kalki og/eða D-vítamíni ef ekki er nóg af því í fæðunni.

Erting í meltingarfærum

Bisfosfónöt sem gefin eru til inntöku geta valdið staðbundinni ertingu slímhúðar í efri hluta meltingarfæra. Vegna þessara hugsanlegu ertingaráhrifa og mögulegrar versnunar á undirliggjandi sjúkdómi, á að gæta varúðar þegar Bondronat er gefið sjúklingum með virka kvilla í efri hluta meltingarfæra (t.d. þekkt Barretts vélinda, kyngingartregða, aðrir sjúkdómar í vélinda, magabólga, skeifugarnarbólga eða sár).

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bisfosfónötum til inntöku hefur verið tilkynnt um aukaverkanir svo sem vélindabólgu, vélindasár og vélindafleiður sem eru stundum alvarleg og krefjast sjúkrahússinnlagnar, í mjög sjaldgæfum tilvikum með blæðingu eða þar sem vélindaprenging eða -rof fylgir í kjölfarið. Hættan á alvarlegum aukaverkunum í vélinda virðist vera meiri hjá sjúklingum sem fara ekki eftir skammtaleiðbeiningum og/eða halda áfram að taka bisfosfónöt eftir að fram eru komin einkenni sem benda til vélindaertingar. Sjúklingar eiga að fara að öllu með gát og vera færir um að fylgja skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 4.2).

Læknar eiga að vera vakandi fyrir öllum merkjum eða einkennum sem gefa til kynna hugsanleg viðbrögð frá vélinda og leiðbeina á sjúklingum um að hætta að nota Bondronat og leita læknis ef þeir finna fyrir kyngingartregðu, sársauka við kyngingu, verk aftan brjóstbeins eða ef brjóstsviði kemur fram eða versnar.

Ekki varð vart við aukna hættu í klínískum samanburðarrannsóknum, en eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um maga- og skeifugarnarsár við notkun bisfosfónata til inntöku og eru þau stundum alvarleg og með fylgikvillum.

Acetylsalicylsýra og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)

Þar sem acetylsalicylsýra, bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID) og bisfosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samhliða gjöf þessara lyfja.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá krabbameinssjúklingum sem fá Bondronat (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Bondronat hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:

- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með Bondronat stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf Bondronat.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánú samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með Bondronat þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í hlust

Tilkynnt hefur verið um beindrep í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Meðal hugsanlegra áhættuþátta fyrir beindrep í hlust eru steranotkun og krabbameinslyf og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Íhuga á hvort um beindrep í hlust geti verið að ræða hjá sjúklingum sem fá bisfosfónöt og einkenni frá eyrum, þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyrum.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa.

Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfönötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfönötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna vísbendingar um skerðingu á nýrnastarfsemi við langtíma meðferð með Bondronat. Samkvæmt klínísku mati á hverjum sjúklingi fyrir sig er þó ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi, kalsíum, fosfati og magnesíum í sermi, hjá sjúklingum sem fá meðferð með Bondronat.

Sjaldgæfir, arfgengir sjúkdómar

Bondronat töflur innihalda laktósa og þær á ekki að gefa sjúklingum með sjaldgæft, arfgengt galaktósaóþol, Lapp-laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfönötum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfönötum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf-milliverkanir við fæðu

Afurðir sem innihalda kalsíum og aðrar fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn), að meðtalinni mjólk og fæðu, eru líklegar til að trufla frásog Bondronat taflna. Því verður að seinka neyslu slíkra afurða, að meðtaldri fæðu, um a.m.k. 30 mínútur eftir inntöku lyfsins.

Aðgengi minnkaði um u.þ.b. 75% þegar Bondronat töflur voru gefnar 2 klukkustundum eftir venjulega máltíð. Því er mælt með því að töflurnar séu teknar eftir næturföstu (6 klst. hið minnsta) og að fasta haldi áfram í a.m.k. 30 mínútur eftir að skammtur hefur verið tekinn (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og umbrotnar ekki.

H₂ hindrar eða önnur lyf sem auka sýrustig (pH) í maga

Í heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum og konum eftir tíðahvörf olli ranítíðín í bláæð aukningu á aðgengi íbandrónsýru sem nam um 20% (sem er innan eðlilegs breytileika fyrir aðgengi íbandrónsýru), sennilega vegna minnkaðrar sýru í maga. Þó er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar Bondronat er gefið með H₂-hemlum eða öðrum lyfjum sem auka pH-gildi í maga.

Acetylsalicylsýra og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)

Þar sem acetylsalicylsýra, bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID) og bisfosfönöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samhliða gjöf þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Amínóglýkósíðar

Varúðar skal gætt þegar bisfosfönöt eru gefin með amínóglýkósíðum, þar sem bæði lyfin geta lækkað kalsíumbéttni í sermi í langan tíma. Veita skal athygli mögulegri samhliða lækkun á magnesíum í blóði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þungðum konum eru ekki fyrir hendi. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Bondronat á því ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra skilst út í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að íbandrónsýra kemur fram í lágum styrk í mjólkinni eftir gjöf í æð. Bondronat á ekki að nota á meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkana er talið að Bondronat hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru bráðaofnæmisviðbrögð/lost, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka, erting í meltingarvegi og augnbólga (sjá kaflann “Lýsing valinna aukaverkana” og kafla 4.4). Í tengslum við meðferðina kom oftast fram lækkað blóðkalsíum magn undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækkun) og meltingartruflanir fylgdu í kjölfarið.

Listi yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr 2 fasa III lykilrannsóknum (fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 286 sjúklingar meðhöndlaðir með Bondronat 50 mg), og frá reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffæraakerfum og tíðni.

Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($>1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir inntöku Bondronat

| Flokkun eftir líffærum | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki bekk |
|--|--|---|--|--|-----------------|
| Blóð og eitlar | | Blóðleysi | | | |
| Ónæmiskerfi | | | | Ofnæmi†, berkjukrampar†, ofsabjúgur†, Bráðaofnæmi/lost†** | Versnun astma |
| Efnaskipti og næring | Blóðkalsíumlækkun** | | | | |
| Taugakerfi | | Náladofi, bragðtruflanir | | | |
| Augu | | | Augnbólga†** | | |
| Meltingarfæri | Vélindabólga, kviðverkur, meltingartruflanir, ógleði | Blæðingar, skeifugarnarsár, maga- og garnabólga, kyngingartregða, munnþurrkur | | | |
| Húð og undirhúð | | Kláði | | Stevens-Johnson heilkenni†, regnboga roði†, blöðruhúðbólga† | |
| Stoðkerfi og stoðvefur | | | Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol† | Beindrep í kjálka†** Beindrep í hlust (aukaverkun af öllum lyfjum í flokki bisfosfónata)† | |
| Nýru og þvægfæri | | Þvægteppa | | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Þróttleysi | Brjóstverkur, influensulík veikindi, þreyta, sársauki | | | |
| Rannsóknarniðurstöður | | Hækkun kalkkirtlahormón í blóði | | | |

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðkalsíumlækkun

Minnkaður útskilnaður kalsíums í nýrum getur fylgt lækkun á fosfatgildum í sermi sem ekki þarfnast meðferðar. Gildi kalsíums í sermi getur fallið niður í gildi blóðkalsíumlækkunar.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk í bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki eru fyrirbyggjandi nákvæmar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmtnun Bondronat. Ofskömmtnun við inntöku getur þó valdið aukaverkunum í efri hluta meltingarvegar, svo sem ólgu í maga, brjóstsviða, vélindabólgu, magabólgu eða sári. Gefa á mjólk eða sýrubindandi lyf til að binda Bondronat. Vegna hættu á ertingu í vélinda á ekki að framkalla uppköst og sjúklingurinn á að vera í uppréttri stöðu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M05B A 06.

Íbandrónsýra tilheyrir bisfosfónatflokknum sem hefur sérvirkni á bein. Þessi sérhæfða verkun á beinvef byggir á mikilli sækni bisfosfónata í steinefni beina. Bisfosfónöt verka með því að draga úr beinætuvirkni, þó að nákvæmur verkunarháttur sé enn ekki ljós.

In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum, vegna hlés á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Einnig hefur verið sýnt fram á bælingu á innra niðurbroti beina í ⁴⁵Ca lyfjahvarfa rannsóknum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var felld inn í beinagrindina.

Við skammta sem voru töluvert stærri en lyfjafræðilega virkir skammtar hafði íbandrónsýra engin áhrif á steinefnaútfellingu í beinum.

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóms einkennist af of miklu niðurbroti beina sem helst ekki í hendur við eðlilega beinmyndun. Íbandrónsýra hamlar valbundið beinætuvirkni sem dregur úr niðurbroti beina og dregur þannig úr fylgikvillum illkynja sjúkdómsins í beinagrind.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum hefur verið sýnt fram á skammtaháð, hamlandi áhrif á beineyðingu, sem koma fram í auðkennum niðurbrots á beinum, og skammtaháð áhrif á beinkvilla.

Meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum með Bondronat 50 mg töflum var metin í tveimur slembiröðuðum III. stígs samanburðarrannsóknum við lyfleysu sem stóðu yfir í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (277 sjúklingar) eða 50 mg Bondronat (287 sjúklingar). Niðurstöður úr þessum rannsóknum eru teknar saman hér fyrir neðan.

Aðalendapunktur virkni

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni tímabila þar sem sjúkdómseinkenni frá beinum komu fram (Skeletal morbidity period rate, SMPR). Þetta var samsettur endapunktur sem hafði eftirfarandi einkenni frá beinum sem undirþætti (SRE):

- geislameðferð beina til þess að meðhöndla beinbrot/yfirvofandi beinbrot
- skurðaðgerð á beinum til meðferðar á beinbrotum
- hryggbrot
- beinbrot utan hryggjar

Greining á SMPR var aðlöguð tíma og talið að eitt eða fleiri einkenni sem komu fram á einu 12 vikna tímabili gætu hugsanlega verið tengd. Einkenni sem komu oft fram voru því einungis talin einu sinni vegna greiningarinnar. Sameiginlegar niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu marktækan ávinning af Bondronat 50 mg til inntöku umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum mældum af SMPR ($p=0,041$). Einnig varð 38% minnkun í áhættu á myndun einkenna frá beinum hjá sjúklingum sem fengu Bondronat í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,62, $p=0,003$). Niðurstöður virkni koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Niðurstöður virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

| | Öll einkenni frá beinum | | |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| | Lyfleysa n=277 | Bondronat 50 mg n=287 | p-gildi |
| SMPR (á hvert sjúklingarár) | 1,15 | 0,99 | $p=0,041$ |
| Hlutfallsleg áhætta SRE | - | 0,62 | $p=0,003$ |

Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir Bondronat 50 mg samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélst stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af marktækri minnkun í notkun verkjalyfja samanborið við lyfleysu. Minnkun á lífsgæðum og WHO-færnisforði var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu Bondronat borið saman við lyfleysu. Þéttni í þvagi á auðkenni um niðurbrot beina CTx (C-terminal telópeptíð losað úr kollageni af gerð I) var marktækt minni hjá Bondronathópnum en lyfleysuhópnum. Þessi minnkun á CTx gildum í þvagi hafði marktæka fylgni við SMPR aðalendapunktur virkni (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Töfluyfirlit um aukaendapunkta virkni kemur fram í töflu 3.

Tafla 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

| | Lyfleysa n=277 | Bondronat 50 mg n=287 | p-gildi |
|---------------------|-------------------|--------------------------|-----------|
| Verkur í beinum* | 0,20 | -0,10 | $p=0,001$ |
| Notkun verkjalyfja* | 0,85 | 0,60 | $p=0,019$ |
| Lífsgæði* | -26,8 | -8,3 | $p=0,032$ |
| WHO færnisforði* | 0,54 | 0,33 | $p=0,008$ |
| CTx í þvagi** | 10,95 | -77,32 | $p=0,001$ |

*Meðalbreyting frá grunnlínu að síðasta mati

**Miðgildisbreyting frá grunnlínu að síðasta mati

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Bondronats hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog íbandrónsýru í efri hluta meltingarvegar er hratt eftir gjöf til inntöku. Hámarks plasmabéttni sem kom fram náðist innan 0,5 til 2 klukkustunda (miðgildi 1 klst.) á fastandi maga og heildaraðgengi var um 0,6%. Umfang frásogs er skert þegar lyfið er tekið með mat eða drykk (að undanskildu venjulegu vatni). Aðgengi minnkar um u.þ.b. 90% þegar íbandrónsýra er gefin með hefðbundnum morgunmat samanborið við það aðgengi sem sést hjá fastandi einstaklingum. Þegar lyfið fer tekið 30 mínútum fyrir máltíð, minnkar aðgengi um u.þ.b. 30%. Ekki er um neina minnkun á aðgengi að ræða sem máli skiptir, ef íbandrónsýra er tekin 60 mínútum fyrir máltíð.

Aðgengi minnkaði um u.þ.b. 75% þegar Bondronat töflur voru gefnar 2 klukkustundum eftir venjulega máltíð. Því er mælt með því að töflurnar séu teknar eftir næturföstu (að lágmarki 6 klst.) og halda á föstu áfram í a.m.k. 30 mínútur eftir að búíð er að taka skammtinn (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og sá hluti af skammti sem kemst í bein er áætlaður 40-50% af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 87% við lækningalega þéttni og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbroti í dýrum eða mönnum.

Brotthvarf

Frásogaður hluti íbandrónsýru færast úr blóðrásinni með beinafrásogi (áætlað 40-50%) og afgangurinn útskilst óbreyttur um nýru. Sá hluti íbandrónsýru sem frásogast ekki skilst óbreyttur út í saur.

Þeir helmingunartímar sem hafa sést spanna vítt bil og eru háðir skömmtum og nákvæmni mæliaðferða, en sýnilegur helmingunartími brotthvarfs er yfirleitt á bilinu 10-60 klukkustundir. Fyrstu plasmagildi falla þó fljótt og eru 10% af hámarksgildi eftir 3 klukkustundir ef lyfið er gefið í æð og 8 klukkustundiref lyfið er gefið til inntöku.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60% af heildarúthreinsun og er háð kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brotthvarf um nýru virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cytókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er tengd kreatínínhreinsun (CLcr). Einstaklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærri plasmabéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr ≥80 ml/mín.). Heildarúthreinsun

Íbandrónsýru fór niður í 44 ml/mín hjá þeim sem voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við 129 ml/mín. hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr \geq 50 og $<$ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr \geq 30 og $<$ 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $<$ 30 ml/mín.) er skammtaaðlögun ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahlvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lifrin gegnir engu marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru þar sem hún umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87% við lækningalega þéttni, er jafnframt ólíklegt að próteinskortur í blóði við alvarlegan lifrarsjúkdóm leiði til klínískt marktækrar aukningar á þéttni óbundins efnis í plasma.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera óháður áhrifaþáttur þeirra lyfjahlvörfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og kafla 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bondronat hjá sjúklingum undir 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta markliffæri almennra eituráhrifa í líkamanum.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðæfni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðæfni.

Eituráhrif á æxlun:

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð eða um munn. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærri. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sem vænta mátti fyrir þennan lyfjaflokk (bisfosfónöt). Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing), aukinna breytinga á innnyflum (nýrna grindarhols þvagpípu heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósi, mónóhýdrat

Póvídón

Örkristallaður sellulósi

Króspóvídón

Sterínsýra

Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð:
Hýprómellósi
Títan tvíoxíð (E171)
Talkúm
Makrógól 6000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Bondronat 50 mg filmuhúðaðar töflur eru í þynnum (ál) sem innihalda 7 töflur sem fást í pökkum sem innihalda 28 eða 84 töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
Halda skal losun lyfjaefna í umhverfið í lágmarki.

7. HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/012/009
EU/1/96/012/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júní 1996.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júní 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>

1. HEITI LYFS

Bondronat 6 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 6 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 6 mg af íbandrónsýru, (sem natríum mónóhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bondronat er ætlað fullorðnum til

- Varnar beinkvillum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislameðferð eða skurðaðgerð) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum
- Meðferðar á blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis, með eða án meinvarpa

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Afhenda á sjúklingum sem fá meðferð með Bondronat fylgiseðil og minnskort fyrir sjúklinga.

Einungis læknar með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með Bondronat.

Skammtar

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð á 3 – 4 vikna fresti. Gefa skal skammtinn í innrennsli á a.m.k. 15 mínútum. Styttri (þ.e. 15 mín.) innrennslistíma skal einungis nota hjá sjúklingum með eðlilega eða væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem einkenna notkun á styttri innrennslistíma hjá sjúklingum með kreatínínhreinsun lægri en 50 ml/mín. Þeir sem ávísa lyfinu eiga að taka mið af kaflanum *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* (sjá kafla 4.2) varðandi ráðleggingar um skömmtun og gjöf hjá þessum sjúklingahópi.

Meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis

Fyrir meðferð með Bondronat á sjúklingurinn að hafa fengið nægilega vökvagjöf með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Tekið skal tillit til þess hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er, svo og um hvers konar æxli er að ræða. Venjulega þurfa sjúklingar með beineyðandi meinvörp lægri skammta en sjúklingar með vessatengda (humoral type) blóðkalsíumhækkun. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur ekki verkunina.

*Athugið albúmín leiðrétt þéttni kalsíums í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi er breytt úr mmól/l í mg/dl með því að margfalda með 4.

Yfirleitt má koma hækkun kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Meðaltími í að sjúklingur fengi bakslag (aftur hækkun albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi í yfir 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Meðaltími í bakslag við 6 mg skammt var 26 dagar.

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Bondronat innrennslisþykki, lausn á að gefa sem innrennsli í æð á 2 klukkustundum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 50$ og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 30$ og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} < 30$ ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 5.2):

| Kreatínínhreinsun (ml/mín.) | Skammtur | Innrennslismagn ¹ og tími ² |
|-----------------------------|--|---|
| ≥ 50 $CL_{Cr} < 80$ | 6 mg (6 ml af innrennslisþykki, lausn) | 100 ml á 15 mínútum |
| ≥ 30 $CL_{Cr} < 50$ | 4 mg (4 ml af innrennslisþykki, lausn) | 500 ml á 1 klst. |
| < 30 | 2 mg (2 ml af innrennslisþykki, lausn) | 500 ml á 1 klst. |

¹ 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslitími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínínhreinsun < 50 ml/mín.

Aldraðir (>65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Bondronats hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Nota skal innihald hettuglassins samkvæmt eftirfarandi:

- Fyrirbyggjandi við beinkvillum – bætt út í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5% glúkósalausn og gefið sem innrennsli á að minnsta kosti 15 mínútum. Sjá kafla hér að ofan um skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.
- Meðferð á blóðkalsíumlækkun vegna æxla– bætt út í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5% glúkósalausn og gefið sem innrennsli á 2 klukkustundum.

Eingöngu einnota. Einungis á að nota tæra lausn án agna.

Bondronat innrennsliþykki, lausn á að gefa sem innrennsli í æð.

Gæta skal þess að Bondronat innrennsliþykki, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1
- Blóðkalsíumlækkun

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina og steinefna

Ná þarf árangri við meðferð á blóðkalsíumlækkun og öðrum truflunum á efnaskiptum beina og steinefna áður en meðferð með Bondronat við meinvörpum í beinum hefst.

Nægileg inntaka kalsíums og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Sjúklingar eiga að fá viðbótar kalsíum og/eða D-vítamín ef inntaka í fæðu er ekki fullnægjandi.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Viðeigandi lækniástoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar Bondronat er gefið í bláæð. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta innrennsli samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá krabbameinssjúklingum sem fá Bondronat (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Bondronat hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:

- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi

- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með Bondronat stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf Bondronat.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánu samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með Bondronat þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í hlust

Tilkynnt hefur verið um beindrep í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Meðal hugsanlegra áhættuþátta fyrir beindrep í hlust eru steranotkun og krabbameinslyf og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Íhuga á hvort um beindrep í hlust geti verið að ræða hjá sjúklingum sem fá bisfosfónöt og einkenni frá eyrum, þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyrum.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa. Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna vísbendingar um skerðingu á nýrnastarfsemi við langtíma meðferð með Bondronat. Samkvæmt klínísku mati á hverjum sjúklingi fyrir sig er þó ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi, kalsíum, fosfati og magnesíum í sermi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Bondronat (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er hægt að ráðleggja skammta handa sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi þar sem klínísk gögn eru ekki fyrirliggjandi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Forðast skal of mikla vökvagiöf hjá sjúklingum með hættu á hjartabilun.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir bisfosfónötum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Bondronat er nánast natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og umbrotnar ekki.

Varúðar skal gætt þegar bisfosfónöt eru gefin með amínóglýkósíðum, þar sem bæði lyfin geta lækkað kalsíumbéttni í sermi í langan tíma. Veita skal athygli mögulegri samhliða lækkun á magnesíum í blóði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þungðum konum eru ekki fyrir hendi. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Þar af leiðandi ætti ekki að nota Bondronat á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra er skilin út í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að íbandrónsýra kemur fram í lágum styrk í mjólkinni eftir gjöf í æð. Bondronat á ekki að nota á meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkana er talið að Bondronat hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru bráðaofnæmisviðbrögð/lost, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka og augnbólga (sjá kaflann “Lýsing valinna aukaverkana” og kafla 4.4).

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla er oftast tengd hækkun á líkamshita. Sjaldnar er tilkynnt um lækun kalsíums í sermi undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækkun). Yfirleitt er ekki þörf á sérstakri meðferð og það dregur úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Sem fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum kemur oftast fram, þróttleysi og þar á eftir hækkaður líkamshiti og höfuðverkur, við meðferðina.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr fasa III lykilrannsóknum (meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla: 311 sjúklingar meðhöndlaðir með 2 mg eða 4 mg; fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 152 sjúklingar meðhöndlaðir með Bondronat 6 mg), og frá reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (>1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir gjöf Bondronat í bláæð

| Flokkun eftir líffærum | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|--|------------------------------------|---|-----------------|---|------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýking | Blöðrubólga, leggangabólga, sveppasýking í munn | | | |
| Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) | | Góðkynja húðæxli | | | |
| Blóð og eitlar | | Blóðleysi, alvarleg blóðmein | | | |
| Ónæmiskerfi | | | | Ofnæmi†, berkjukrampar†, ofsabjúgur†, Bráðafnæmi/lost†* | Versnun astma |
| Innkirtlar | Kalkkirtlaröskun | | | | |
| Efnaskipti og næring | Blóðkalsíumlækun** | Fosfatlækkun í blóði | | | |
| Geðræn vandamál | | Svefntruflanir, kvíði, geðsveiflur (affection lability) | | | |
| Taugakerfi | Höfuðverkur, sundl, bragðtruflanir | Heilaeðaröskun, skemmd í taugarót, minnisleysi, mígreni, taugaverkur, ofstæling, ofurtilfinningar, dofi umhverfis munninn, lyktarglöp | | | |
| Augu | Drer (cataract) | | Augnbólga†** | | |
| Eyru og vöndarhús | | Heyrnarleysi | | | |
| Hjarta | Greinrof | Blóðþurrð í hjartavöðva, hjarta- og æðakvillar, hjartsláttarónot | | | |
| Öndunarferi, brjósthól og miðmæti | Kokbólga | Lungnabjúgur, soghljóð (stridor) | | | |

| Flokkun eftir líffærum | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|--|--|--|--|--|------------------|
| Meltingarfæri | Niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, sársauki í meltingarvegi, tannkvillar | Maga- og garnabólga, magabólga munnsár, kyngingartregða, varabólga | | | |
| Lifur og gall | | Gallsteinaveiki | | | |
| Húð og undirhúð | Húðvandamál, flekkblæðing | Útbrot, hárlos | | Stevens-Johnson heilkenni†, regnboga roði†, blöðruhúðbólga† | |
| Stoðkerfi og stoðvefur | Slitgigt, vöðvaprautir, liðverkir, liðvandamál | | Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol† | Beindrep í kjálka†** Beindrep í hlust (aukaverkun af öllum lyfjum í flokki bisfosfónata)† | |
| Nýru og þvagfæri | | Þvagteppa, blöðrumyndun í nýrum | | | |
| Æxlunarfæri og brjóst | | Verkur í grindarholi | | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Sótthiti, inflúensulík veikindi**, útlægur bjúgur, þróttleysi, óeðlilegur þorsti | Of lágur líkamshiti | | | |
| Rannsóknar niðurstöður | Aukið gamma-GT, aukið kreatínín | Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdartap | | | |
| Áverkar og eitranir | | Meiðsli, verkur á stungustað | | | |

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðkalsíumlækkun

Minnkaður útskilnaður kalsíums í nýrum getur fylgt lækkun á fosfatgildum í sermi sem ekki þarfnast meðferðar. Gildi kalsíums í sermi getur fallið niður í gildi blóðkalsíumlækkunar.

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi sem samanstanda af hita, hrolli, bein og/eða vöðvaverkjum hafa komið fram. Í flestum tilvikum var ekki þörf á sérstakri meðferð og dró úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik

beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)*.

4.9 Ofskömmun

Enn er ekki fyrir hendi reynsla af bráðri eitrun af völdum Bondronat innrennslisþykkis, lausnar. Þar sem það hefur sýnt sig að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða fyrir eituráhrifum við stóra skammta í forklínískum rannsóknum, á að fylgjast með nýrna- og lifrarstarfsemi. Klínískt mikilvæga blóðkalsíumlækkun á að leiðrétta með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M 05B A 06.

Íbandrónsýra tilheyrir bisfosfónatflokknum sem hefur sérvirkni á bein. Þessi sérhæfða verkun á beinvef byggir á mikilli sækni bisfosfónata í steinefni beina. Bisfosfónöt verka með því að draga úr beinætuvirkni, þó að nákvæmur verkunarháttur sé enn ekki ljós.

In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum, vegna hlés á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Sýnt hefur verið fram á bælingu á innra niðurbroti beina í ⁴⁵Ca lyfjahvarfa rannsóknum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var fellt inn í beinagrindina.

Við skammta sem voru töluvert stærri en lyfjafræðilega virkir skammtar hafði íbandrónsýra engin áhrif á steinefnaútfellingu í beinum.

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóma einkennist af of miklu niðurbroti beina sem helst ekki í hendur við eðlilega beinmyndun. Íbandrónsýra hamlar valbundið beinætuvirkni, sem dregur úr niðurbroti beina og dregur þannig úr fylgikvillum illkynja sjúkdómsins í beinagrind.

Klínískar rannsóknir á meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxla

Klínískar rannsóknir á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla hafa sýnt að bælandi verkun íbandrónsýru á beineyðingu af völdum æxla og sérstaklega á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla einkennist af lækkun á kalsíum í sermi og útskilnaði kalsíums í þvagi.

Við venjulega meðferðarskammta hefur verið sýnt í klínískum rannsóknum fram á eftirfarandi svarhlutfall með viðkomandi öryggismörk fyrir sjúklinga með grunnildi fyrir albúmínleiðrétt kalsíum í sermi upp á $\geq 3,0$ mmól/l eftir fullnægjandi vökvagjöf.

| Skammtur íbandrónsýru | % sjúklinga sem svara meðferð | 90% vikmörk |
|-----------------------|-------------------------------|-------------|
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

Miðgildi tímans sem það tók að ná kalsíum í blóði niður í eðlileg gildi hjá þessum sjúklingum við þessa skammta var 4-7 dagar. Miðgildi tímans að bakslagi (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi fór aftur yfir 3 mmól/l) var 18-26 dagar.

Klínískar rannsóknir á meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum hefur verið sýnt fram á skammtaháð hamlandi áhrif á beineyðingu, sem koma fram í auðkennum niðurbrots á beinum, og skammtaháð áhrif á beinkvilla.

Meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum með Bondronat 6 mg í bláæð var metin í III. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu sem stóð í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (158 sjúklingar) eða 6 mg Bondronat (154 sjúklingar). Niðurstöður úr þessari rannsókn eru teknar saman hér fyrir neðan.

Aðalendapunktur virkni (efficiency)

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni tímabila þar sem sjúkdómseinkenni frá beinum komu fram (skeletal morbidity period rate = SMPR). Þetta var samsettur endapunktur sem hafði eftirfarandi einkenni frá beinum sem undirþætti:

- geislameðferð beina til þess að meðhöndla beinbrot/yfirvofandi beinbrot
- skurðaðgerð á beinum til meðferðar á beinbrotum
- hryggbrot
- beinbrot utan hryggjar

Greining á SMPR var aðlöguð tíma og talið að eitt eða fleiri einkenni sem komu fram á einu 12 vikna tímabili gætu hugsanlega verið tengd. Einkenni sem komu oft fram voru því einungis talin einu sinni vegna greiningarinnar. Upplýsingar úr þessari rannsókn sýndu marktækan ávinning Bondronat 6 mg í bláæð umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum sem voru mæld með SMPR sem hafði verið aðlagð tíma ($p=0.004$). Fjöldi einkenna frá beinum var einnig marktækt minni fyrir Bondronat 6 mg og 40% minnkun varð í hættu á einkennum frá beinum í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,6, $p=0.003$). Virkniniðurstöður koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Virkniniðurstöður (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

| | Öll einkenni frá beinum (SRE) | | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------|
| | Lyfleysa n=158 | Bondronat 6 mg n=154 | p-gildi |
| SMPR (á hvert sjúklingaár) | 1,48 | 1,19 | $p=0,004$ |
| Fjöldi einkenna (á hvern sjúkling) | 3,64 | 2,65 | $p=0,025$ |
| Hlutfallsleg áhætta SRE | - | 0,60 | $p=0,003$ |

Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir Bondronat 6 mg í bláæð samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélst stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af marktækri minnkun í notkun verkjalyfja. Minnkun á lífsgæðum var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu Bondronat borið saman við lyfleysu. Samantekt fyrir þessa aukaendapunkta má finna í töflu 3.

Tafla 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

| | Lyfleysa n=158 | Bondronat 6 mg n=154 | p-gildi |
|---------------------|-------------------|-------------------------|----------|
| Verkur í beinum* | 0,21 | -0,28 | p< 0,001 |
| Notkun verkjalyfja* | 0,90 | 0,51 | p=0,083 |
| Lífsgæði * | -45,4 | -10,3 | p=0,004 |

* Meðalbreyting frá grunnlínu að síðasta mati.

Veruleg minnkun varð á merkjum um niðurbrot beina í þvagi (pýridínólín og deoxýpýridínólín) hjá sjúklingum sem fengu Bondronat og var hún tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn á 130 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var öryggi Bondronat sem gefið var með innrennsli á 1 klukkustund borið saman við innrennsli á 15 mínútum. Enginn munur á nýrnastarfsemi kom fram. Aukaverkanir sem tengdust íbandrónsýru eftir innrennsli á 15 mínútum voru í samræmi við þær upplýsingar um öryggi þegar voru til fyrir lengri innrennslistíma og engar nýjar aukaverkanir í tengslum við 15 mínútna innrennslistíma komu fram.

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með < 50 ml/mín. kreatíninhreinsun.

Börn (sjá kafla 4.2 og kafla 5.2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Bondronats hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir

5.2 Lyfjahvörf

Eftir tveggja klukkustunda innrennslisgjöf 2, 4 og 6 mg af íbandrónsýru eru lyfjahvarfastuðlar í hlutfalli við skammt.

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og sá hluti af skammti sem kemst í bein er áætlaður 40-50% af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 87% við lækningalega þéttni og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbroti í dýrum eða mönnum.

Brotthvarf

Þeir helmingunartímar sem hafa sést spanna vítt bil og eru háðir skömmtum og nákvæmni mæliaðferða, en sýnilegur helmingunartími brotthvarfs er yfirleitt á bilinu 10-60 klukkustundir. Fyrstu plasmagildi falla þó fljótt og eru 10% af hámarksgildi eftir 3 klukkustundir ef lyfið er gefið í æð og 8 klukkustundir ef lyfið er gefið til inntöku. Engin almenn uppsöfnun kom fram þegar íbandrónsýra var gefin í æð einu sinni á 4 vikna fresti í 48 vikur sjúklingum með meinvörp í beinum.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60% af heildarúthreinsun og er tengd

kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brotthvarf um nýru virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá bæði körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Áhrif íbandrónsýru á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er háð kreatínínhreinsun (CLcr). Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð meðal CLcr = 21,2 ml/mín.) hækkaði meðal skammtaaðlagð AUC₀₋₂₄ um 110% samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Í klínísku lyfjafræðirannsókninni WP18551 hækkaði meðal AUC₀₋₂₄ um 14% hjá einstaklingum með væga (áætluð meðal kreatínínhreinsun=68,1 ml/mín.) og miðlungi mikla (áætluð meðal kreatínínhreinsun=41,2 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og um 86% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (áætluð meðal kreatínínhreinsun=120 ml/mín.), eftir að einn 6 mg skammtur hafði verið gefinn í bláæð (15 mínútna innrennsli). Meðal C_{max} hækkaði ekki hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og hækkaði um 12% hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr ≥50 og <80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr ≥30 og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er skammtaaðlögun ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Lifrin gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru þar sem hún umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Enn fremur, þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87% við lækningalega þéttni er ólíklegt að próteinskortur í blóði við alvarlegan lifrarsjúkdóm leiði til klínískt marktækrar aukningar á þéttni óbundins efnis í plasma.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera óháður áhrifaþáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og kafla 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bondronat hjá sjúklingum undir 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta markliffæri almennra eituráhrifa í líkamanum.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðæfni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðæfni.

Eituráhrif á æxlun:

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærrí. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag.

Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sem vænta mátti fyrir þennan lyfjaflokk (bisfosfónöt). Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing), aukinna breytinga á innnyflum (nýma grindarhols þvagpípu heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Ediksýra (99%)
Natríumasetat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika á eingöngu að þynna Bondronat innrennslisþykkni, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn.

Bondronat á ekki að blanda lausnum sem innihalda kalsíum.

6.3 Geymsluþol

5 ár.
Eftir blöndun: 24 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Eftir blöndun: Geymið við 2 °C – 8 °C (í kæli).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað án tafar er geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 til 8 °C, nema að blöndun hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Bondronat er í pakkningum sem innihalda 1, 5 og 10 hettuglös (6 ml hettuglös af tegund I með brómóbútyl gúmmítappa). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Halda skal losun lyfjaefna í umhverfið í lágmarki.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júní 1996.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. júní 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Innrennslisþykkni, lausn

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

Filmuhúðaðar töflur

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja útgáfu og dreifingu minniskorts fyrir sjúklinga varðandi beindrep í kjálka.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Bondronat 2 mg innrennslisþykkni, lausn
Íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Natríumacetat, natríumklóríð, ediksýru og vatn fyrir stungulyf. Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar í bláæð, til innrennslis eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun. Eftir þynningu er lausnin stöðug í 24 klst. við 2°C - 8°C (í kæli)

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/012/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bondronat 2 mg innrennslispykkni, lausn
Íbandrónsýra
i.v. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

2 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Bondronat 50 mg filmhúðaðar töflur
Íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhydrat).

3. HJÁLPAREFNI

Töflurnar innihalda einnig laktósa mónóhydrat. Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
84 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki á að sjúga,tyggja eða mylja töflurnar
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/012/009: 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/96/012/010: 84 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

bondronat 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
Áþynnur**

1. HEITI LYFS

Bondronat 50 mg filmhúðaðar töflur
Íbandrónsýra

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mán
Þri
Mið
Fim
Fös
Lau
Sun

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

Bondronat 6 mg innrennslisþykkni, lausn
Íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 6 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Natríumacetat, natríumklóríð, ediksýru og vatn fyrir stungulyf. Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
5 hettuglös
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar í bláæð, innrennsli eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun. Eftir þynningu er innrennslislausnin stöðug í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C (í kæli)

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/012/011: 1 hettuglas
EU/1/96/012/012: 5 hettuglös
EU/1/96/012/013: 10 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bondronat 6 mg innrennslispykkni, lausn
Íbandrónsýra
i.v. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Bondronat 2 mg innrennsliþykki, lausn íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bondronat og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Bondronat
3. Hvernig gefa á Bondronat
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bondronat
6. Þakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bondronat og við hverju það er notað

Bondronat inniheldur virka efnið íbandrónsýru, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt.

Bondronat er ætlað fullorðnum og ávísað þér ef þú ert með brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér í bein (meinvörp í beinum).

- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir beinbrot
- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir aðra beinkvilla sem gætu þarfnast skurðaðgerðar eða geislameðferðar.

Einnig er hægt að nota Bondronat ef kalsíum í blóði er hækkað af völdum æxlis.

Bondronat verkar með því að draga úr kalktapi úr beinum. Það kemur í veg fyrir að bein þín veikist.

2. Áður en byrjað er að gefa Bondronat

Ekki má gefa Bondronat:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef kalsíum í blóði er eða hefur einhvern tímann verið lágt.

Ekki nota þetta lyf ef eitthvert ofantalinna atriði á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú færð Bondronat.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Bondronat við krabbameinstengdum sjúkdómum. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækinn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:

- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein.

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Bondronat er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækinn vita um tannmeðferðina og láta tannlækinn vita að þú sért í meðferð með Bondronat.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn og tannlækinn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárnum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Bondronat:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverjum öðrum bisfosfónötum
- ef þú ert með há eða lág gildi D vítamíns, kalsíums eða einhverra annarra steinefna
- ef þú ert með nýrnvandamál
- ef þú ert með hjartasjúkdóma og læknirinn hefur ráðlagt þér að takmarka daglega vökvainntöku.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum lífshættuleg ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð.

Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólgnu tungu, sundl, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst skaltu hafa samstundis samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglíngum undir 18 ára aldri Bondronat.

Notkun annarra lyfja samhliða Bondronat

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Bondronat getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Bondronat.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú færð sýklalyf með inndælingu úr flokki amínóglýkósíða, svo sem gentamícín. Þetta er vegna þess að bæði amínóglýkósíð og Bondronat geta lækkað kalsíumgildi í blóði þínu.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki fá Bondronat ef þú ert þunguð, áætlað að verða þunguð eða ert með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka og nota vélar því talið er að Bondronat hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til að keyra og nota vélar. Ef þú vilt aka, nota vélar eða tæki, ræddu fyrst við lækinn.

Bondronat inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hettuglasi, þ.e.a.s. er nær natríum frítt.

3. Hvernig gefa á Bondronat

Gjöf lyfsins

- Bondronat er yfirleitt gefið af lækni eða öðru heilbrigðisstarfsfólki sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferðum
- lyfið er gefið sem innrennsli í æð.

Á meðan á meðferð með Bondronat stendur getur verið að læknirinn geri reglulegar mælingar á blóði þínu. Þetta er til þess að tryggja að þú sért að fá réttan skammt af lyfinu.

Hve mikið er gefið

Læknirinn mun reikna út hversu mikið Bondronat þú færð háð sjúkdómi þínum.

Ef þú ert með brjóstakrabbamein sem dreifst hefur í bein er ráðlagður skammtur 3 hettuglös (6 mg) á 3-4 vikna fresti, gefið sem innrennsli í æð á a.m.k. 15 mínútum.

Ef kalsíumgildi í blóði þínu eru hækkuð vegna æxlis er ráðlagt að gefa stakan skammt, 1 hettuglas (2 mg) eða 2 hettuglös (4 mg) eftir alvarleika sjúkdómsins. Gefa á lyfið sem innrennsli í æð á tveimur klukkustundum. Íhuga má að endurtaka skammtinn ef svörun er ekki nægileg eða sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju.

Læknirinn getur aðlagð skammtinn eða lengd innrenslisins ef þú ert með nýrnasjúkdóma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðri læknisaðstoð að halda:

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- viðvarandi sársauki og bólga í auga
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- verkur eða særindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka)
- ræddu við lækninn ef þú ert með verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Það geta verið ummerki um beinskemmdir í eyra
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum. Þú gætir verið með alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2)
- alvarlegar aukaverkanir í húð.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- astmakast.

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkur og verkir í vöðvum og liðum. Einkennin hverfa yfirleitt innan nokkurra klukkustunda eða daga. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einkenni verða alvarleg eða vara lengur en nokkra daga
- hækkaður líkamshiti

- magaverkur, meltingartruflanir, ógleði, uppköst, niðurgangur
- lág gildi kalsíums eða fosfats í blóði
- breytingar í rannsóknarniðurstöðum blóðrannsóknna (nýru) svo sem hækkað Gamma GT eða hækkuð kreatínín gildi
- hjartsláttartruflun sem kallast greinarof (bundle branch block)
- beinverkir eða vöðvaverkir
- höfuðverkur, sundl, lasleiki
- þorsti, hálssærindi, bragðtruflanir
- þroti í fótleggjum eða fótum
- liðverkir, liðbólga eða aðrir kvillar í liðum
- vandamál tengd kalkkirtli
- mar
- sýkingar
- augnvandamál sem kallast drer (starblinda)
- húðkvillar
- tannkvillar.

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- titringur eða skjálfti
- lækkaður líkamshiti (ofkæling)
- kvilli í æðum í heila (heilaæðakvilli) (heilablóðfall eða heilablæðing)
- hjarta- og æðakvillar (þ.m.t. hjartsláttarónot, hjartaáfall, háþrýstingur og æðahnútar)
- breytingar á blóðfrumum (blóðleysi)
- há gildi alkalísks fosfatasa í blóði
- vökvasöfnun og þroti (sogæðabjúgur)
- vökví í lungum
- magakvillar svo sem maga- og þarmabólga eða magabólga
- gallsteinar
- erfiðleikar við þvaglát, blöðrubólga
- mígreni
- taugaverkir, skemmdir á taugarótum
- heyrnarleysi
- aukið hljóðnæmi, bragðnæmi eða snertinæmi eða breytingar á lyktarskyni
- kyngingarörðugleikar
- sár í munni, þrútnar varir, þruska (sveppasýking) í munni
- kláði eða stingandi tilfinning kringum munn
- verkur í grindarholi, útferð, kláði eða verkur í leggöngum
- húðvöxtur (góðkynja æxli í húð)
- minnistap
- svefnvandamál, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki eða geðsveiflur
- útbrot
- hárlos
- áverki eða verkur á stungustað
- þyngdartap
- nýrnablöðrur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)*. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bondronat

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og merkimiða á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram
- Eftir þynningu er innrennslislausnin stöðug í 24 klukkustundir við 2-8°C (í kæli)
- Ekki skal nota lyfið ef þess verður vart að lausnin er ekki tær eða inniheldur agnir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bondronat inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Eitt hettuglas með 2 ml af innrennslisþykki, lausn inniheldur 2 mg íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat)
- Önnur innihaldsefni eru natríum klóríð, ediksýra, natríum acetat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Bondronat og pakkningastærðir

Bondronat er litlaus, tær lausn.

Bondronat fæst í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas (2 ml hettuglas úr gleri af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.:

Skömmtnun: Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð gefin á 3-4 vikna fresti. Gefa á skammtinn sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr ≥50 og <80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr ≥30 og <50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum:

| Kreatínínhreinsun (ml/mín.) | Skammtur | Innrennslismagn ¹ og tími ² |
|-----------------------------|---|---|
| ≥50 CLcr<80 | 6 mg (6 ml af innrennslisþykkni, lausn) | 100 ml á 15 mínútum |
| ≥30 CLcr <50 | 4 mg (4 ml af innrennslisþykkni, lausn) | 500 ml á 1 klst. |
| <30 | 2 mg (2 ml af innrennslisþykkni, lausn) | 500 ml á 1 klst. |

¹ 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslitími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínínhreinsun < 50 ml/mín.

Skömmtnun: Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Venjulega er Bondronat innrennslisþykkni, lausn gefið á sjúkraföfnunum. Læknir ákveður skammta með tilliti til eftirfarandi atriða.

Áður en meðferð með Bondronat hefst á að vera búið að gefa sjúklingnum nægilegt magn af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Tekið skal mið af því hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er og um hvaða gerð æxlis er að ræða. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur áhrif lyfsins ekki frekar.

*Athugið þéttni albúmín leiðrétt kalsíum í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Til þess að breyta albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi úr mmól/l í mg/dl er margfaldað með 4.

Yfirleitt má koma hækkun kalsíumgildi í blóði í eðlilegt horf á 7 dögum. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi varð aftur meira en 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag var 26 dagar fyrir 6 mg skammt.

Aðferð við gjöf eða íkomuleið

Bondronat innrennsliþykki, lausn á að gefa sem innrennsli í bláæð.

Til þess að svo megi vera á að nota innihald hettuglasanna sem hér segir:

- Til varnar gegn beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum – setja í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5% glúkósalausn og gefa það sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum. Sjá jafnframt kaflann um skammta hér að framan varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.
- Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla – setja í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5% glúkósalausn og gefa sem innrennsli á 2 klukkustundum.

Athugið:

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika má einungis þynna Bondronat innrennsliþykki, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn. Vökva með kalsíum má ekki blanda saman við Bondronat innrennsliþykki, lausn.

Þynntar lausnir skal einungis nota einu sinni. Einungis skal nota tærar lausnir án agna.

Ráðlagt er að nota lyfið strax og það hefur verið þynnt (sjá kafla 5 í fylgiseðlinum “Hvernig geyma á Bondronat”).

Gefa á Bondronat innrennsliþykki með innrennsli í bláæð.

Gæta skal þess að Bondronat innrennsliþykki, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

Tíðni lyfjagjafa

Við meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla er Bondronat innrennsliþykki, lausn yfirleitt gefið sem innrennsli í eitt skipti.

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er Bondronat innrennsli endurtekið á 3-4 vikna fresti.

Meðferðarlengd

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennsli meðferðir við blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að gefa Bondronat innrennsli, lausn á 3-4 vikna fresti. Í klínískum rannsóknum hefur meðferð varað í allt að 96 vikur.

Ofskömmun

Enn sem komið er, er engin reynsla af bráðri eitrun af völdum Bondronat innrennsliþykkis, lausnar. Þar sem forklínískar rannsóknir með stóra skammta hafa leitt í ljós að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða helst fyrir eituráhrifum, á að fylgjast með nýrna- og lifrastarfsemi.

Komi fram klínískt mikilvæg blóðkalsíumlækkun (mjög lág blóðkalsíumgildi), skulu þau leiðrétt með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Bondronat 50 mg filmuhúðaðar töflur Íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bondronat og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bondronat
3. Hvernig nota á Bondronat
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bondronat
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bondronat og við hverju það er notað

Bondronat inniheldur virka efnið íbandrónsýru, sem tilheyrir flokki bisfosfónata.

Bondronat er ætlað fullorðnum og ávísað þér ef þú hefur brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér í bein (meinvörp í beinum).

- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir beinbrot
- Það hjálpar einnig til við að koma í veg fyrir aðra beinkvilla sem gætu þarfnast skurðaðgerðar eða geislameðferðar.

Bondronat verkar með því að draga úr kalktapi úr beinum. Það kemur í veg fyrir að bein þín veikist.

2. Áður en byrjað er að nota Bondronat

Ekki má taka Bondronat:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með vandamál í vélinda svo sem þrængsli eða kyngingarerfiðleika
- ef þú getur ekki staðið eða setið upprétt(ur) í að minnsta kosti eina klukkustund (60 mínútur) í einu
- ef kalsíum í blóði er eða hefur einhvern tímann verið lágt

Ekki nota þetta lyf ef eitthvert ofantalinna atriða á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú færð Bondronat.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Bondronat við krabbameinstengdum sjúkdómum. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækinn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:

- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein.

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Bondronat er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækinn vita um tannmeðferðina og láta tannlækinn vita að þú sért í meðferð með Bondronat.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn og tannlækinn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Bondronat er tekið:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverjum öðrum bisfosfónötum
- ef þú ert með einhverja kyngingar- eða meltingarerfiðleika
- ef þú ert með há eða lág gildi D vítamíns eða einhverra annarra steinefna
- ef þú ert með nýrnavandamál.

Fram geta komið erting, bólga eða sáramyndun í vélinda, oft ásamt miklum brjóstverk, miklum verk eftir að mat eða drykk er kyngt, mikilli ógleði eða uppköstum, einkum ef ekki er drukkið fullt vatnsglas og/eða ef þú leggst niður innan klukkustundar eftir töku Bondronat. Ef þessi einkenni koma fram hjá þér átt þú að hætta að taka Bondronat og láta lækinn vita tafarlaust (sjá kafla 3 og 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum undir 18 ára aldri Bondronat.

Notkun annarra lyfja samhliða Bondronat

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Bondronat getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Bondronat.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- fæðubótarefni sem innihalda kalsíum, magnesíum, járn eða ál
- asetýlsalisýlsýru og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar, svo sem íbúprófen eða naproxen. Þetta er vegna þess að bæði bólgueyðandi lyfin og Bondronat geta valdið ertingu í maga og þörmum
- sýklalyf með inndælingu úr flokki amínóglýkósíða, svo sem gentamícín. Þetta er vegna þess að bæði amínóglýkósíð og Bondronat geta lækkað kalsíumgildi í blóði þínu.

Notkun lyfja sem draga úr magasýru, svo sem címetidín og ranitidín, getur aukið áhrif Bondronat lítilliga.

Notkun Bondronat með mat eða drykk

Ekki taka Bondronat með mat eða drykkjum öðrum en vatni þar sem áhrif lyfsins minnka ef það er tekið með mat eða drykk (sjá kafla 3).

Taktu Bondronat að minnsta kosti 6 klukkustundum eftir að þú borðaðir síðast, drakkst eða tókst inn önnur lyf eða fæðubótarefni (t.d. vörur sem innihalda kalsíum (mjólk), ál, magnesíum og járn) nema vatn. Eftir að þú hefur tekið töfluna skaltu bíða í að minnsta kosti 30 mínútur. Þá getur þú fyrst fengið þér mat eða drukkið og tekið önnur lyf eða fæðubótarefni (sjá kafla 3).

Meðganga eða brjóstgjöf

Þú mátt ekki fá Bondronat ef þú ert þunguð, áætlað að verða þunguð eða ert með barn á brjósti. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka og nota vélar því talið er að Bondronat hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til að keyra og nota vélar. Ef þú vilt aka, nota vélar eða tæki, ræddu fyrst við læknum.

Bondronat inniheldur laktósa

Ef lækinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tilteknar sykrur eða getir ekki melt þær (t.d. galaktósaóþol, Lapp laktasa skort eða ert með glúkósa-galaktósa vanfrásog), talaðu við læknum áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Bondronat

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Taktu töfluna að minnsta kosti 6 klukkustundum eftir að þú borðaðir síðast, drakkst eða tókst inn önnur lyf eða fæðubótarefni nema vatn. Ekki ætti að drekka kalsíumríkt vatn. Ef mikið magn kalsíums í kranavatni er talið vera áhyggjuefni er ráðlagt að nota vatn á flöskum sem inniheldur lítið magn steinefna.

Á meðan á meðferð með Bondronat stendur getur verið að lækinn geri reglulegar mælingar á blóði þínu. Þetta er til þess að tryggja að þú sért að fá réttan skammt af lyfinu.

Taka lyfsins

Það er mikilvægt að taka Bondronat á réttum tíma og á réttan hátt. Þetta er vegna þess að það getur valdið ertingu, bólgu eða sárum í vélinda þínu.

Þú getur komið í veg fyrir að þetta gerist á eftirfarandi hátt:

- Taktu töfluna um leið og þú ferð á fætur, áður en þú borðar, drekkur eða tekur önnur lyf eða fæðubótarefni
- Taktu töfluna með fullu glasi af vatni eingöngu (um 200 ml). Ekki á að taka töfluna með neinum öðrum drykk en vatni
- Gleyptu töfluna heila. Ekki á að tyggja töfluna, sjúga eða mylja. Ekki láta töfluna leysast upp í munninum
- Eftir að búíð er að taka töfluna á að bíða í a.m.k. 30 mínútur. Þá er óhætt að byrja að neyta matar og drykkjar og taka önnur lyf og fæðubótarefni
- Vertu í uppréttri stöðu (sitjandi eða standandi) meðan taflan er tekin og næsta klukkutímamann (í 60 mínútur). Ef þú gerir það ekki getur eitthvað af lyfinu lekið aftur inn í vélindað.

Hve mikið á að taka

Venjulegur skammtur af Bondronat er ein tafla á dag. Ef þú hefur miðlungi alvarleg nýrnvandamál gæti lækurinn minnkað skammtinn í eina töflu annan hvern dag. Ef þú hefur alvarleg nýrnvandamál gæti lækurinn minnkað skammtinn í eina töflu á viku.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar töflur hafa verið teknar, skaltu hafa tafarlaust samband við lækni eða leita á sjúkrahús. Drekkstu fullt glas af mjólk áður en þú leggur af stað. Ekki framkalla uppköst. Ekki leggjast fyrir.

Ef gleymist að taka Bondronat

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú tekur eina töflu á dag skaltu sleppa skammtinum. Haltu síðan áfram þar sem frá var horfið næsta dag. Ef þú tekur eina töflu annan hvern dag eða eina töflu á viku skaltu spyrja lækni þinn eða lyfjafræðing ráða.

Ef hætt er að taka Bondronat

Haltu áfram að taka Bondronat eins lengi og lækurinn gefur fyrirmæli um. Þetta er vegna þess að lyfið hefur ekki tilætluð áhrif nema það sé tekið allan tímann.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Bondronat og ræddu tafarlaust við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri læknisaðstoð að halda:

Algengar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lasleiki, brjóstsviði og óþægindi við kyngingu (bólga í vélinda).

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- alvarlegir kviðverkir. Þetta gæti verið merki um blæðandi sár í efsta hluta þarmanna (skeifugörn) eða magabólgu.

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- viðvarandi sársauki og bólga í auga
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- verkur eða særindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka)
- ræddu við lækinn ef þú ert með verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Það geta verið ummerki um beinskemmdir í eyra
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi ásamt öndunarerfiðleikum. Þú gætir verið með alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- alvarlegar aukaverkanir í húð.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- astmakast.

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- kviðverkur, meltingartruflanir

- blóðkalsíumlækkun
- lasleiki.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- brjóstverkur
- kláði eða stingandi tilfinning í húð (náladofi)
- inflúensulík einkenni, almenn vanlíðan eða verkir
- munnþurrkur, skrítið bragð í munni eða kyngingarerfðleikar
- blóðleysi
- há gildi þvagefnis eða kalkkirtilshormóns í blóði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bondronat

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningu og öskju á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bondronat inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

Önnur innihaldsefni eru:

- töflukjarni: laktósa mónóhýdrat, póvídón, örkristallaður sellulósi, króspóvídón, hreinsuð sterínsýra, vatnsfrí kísilkvoða
- töfluhúð: hýprómellósi, títan tvíoxíð (E 171), talkúm, makrógól 6000.

Lýsing á útliti Bondronat og pakkningastærðir

Filmuhúðaðar töflurnar eru aflangar og hvítar eða beinhvítar á litinn, með áletrunina L2/IT í grafna. Þær fást í pökkum með 28 og 84 töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Bondronat 6 mg/ innrennslisþykkni, lausn íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bondronat og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Bondronat
3. Hvernig gefa á Bondronat
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bondronat
6. Þakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bondronat og við hverju það er notað

Bondronat inniheldur virka efnið íbandrónsýru, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt.

Bondronat er ætlað fullorðnum og ávísað þér ef þú ert með brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér í bein (meinvörp í beinum).

- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir beinbrot
- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir aðra beinkvilla sem gætu þarfnast skurðaðgerðar eða geislameðferðar.

Einnig er hægt að nota Bondronat ef kalsíum í blóði er hækkað af völdum æxlis.

Bondronat verkar með því að draga úr kalktapi úr beinum. Það kemur í veg fyrir að bein þín veikist.

2. Áður en byrjað er að gefa Bondronat

Ekki má gefa Bondronat:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins, (talin eru upp í kafla 6)
- ef kalsíum í blóði er eða hefur einhvern tímann verið lágt.

Ekki nota þetta lyf ef eitthvert ofantalinna atriði á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú færð Bondronat.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Bondronat við krabbameinstengdum sjúkdómum. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækinn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:

- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein.

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Bondronat er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækinn vita um tannmeðferðina og láta tannlækinn vita að þú sért í meðferð með Bondronat.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn og tannlækinn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Bondronat:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverjum öðrum bisfosfónötum
- ef þú ert með há eða lág gildi D vítamíns, kalsíums eða einhverra annarra steinefna
- ef þú ert með nýrnvandamál
- ef þú ert með hjartasjúkdóma og læknirinn hefur ráðlagt þér að takmarka daglega vökvainntöku.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum lífshættuleg ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð.

Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólgn tungu, sundl, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst skaltu hafa samstundis samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglíngum undir 18 ára aldri Bondronat.

Notkun annarra lyfja samhliða Bondronat

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Bondronat getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Bondronat.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú færð sýklalyf með inndælingu úr flokki amínóglýkósíða, svo sem gentamícín. Þetta er vegna þess að bæði amínóglýkósíð og Bondronat geta lækkað kalsíumgildi í blóði þínu.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki fá Bondronat ef þú ert þunguð, áætlað að verða þunguð eða ert með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka og nota vélar því talið er að Bondronat hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til að keyra og nota vélar. Ef þú vilt aka, nota vélar eða tæki, ræddu fyrst við lækinn.

Bondronat inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hettuglasi, þ.e.a.s. er nær natríum frítt.

3. Hvernig gefa á Bondronat

Gjöf lyfsins

- Bondronat er yfirleitt gefið af lækni eða öðru heilbrigðisstarfsfólki sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferðum
- Lyfið er gefið sem innrennsli í æð.

Á meðan á meðferð með Bondronat stendur getur verið að læknirinn geri reglulegar mælingar á blóði þínu. Þetta er til þess að tryggja að þú sért að fá réttan skammt af lyfinu.

Hve mikið er gefið

Læknirinn mun reikna út hversu mikið Bondronat þú færð háð sjúkdómi þínum.

Ef þú ert með brjóstakrabbamein sem dreifst hefur í bein er ráðlagður skammtur 1 hettuglas (6 mg) á 3-4 vikna fresti, gefið sem innrennsli í æð á a.m.k. 15 mínútum.

Ef kalsíumgildi í blóði þínu eru hækkuð vegna æxlis er ráðlagt að gefa stakan skammt, 2 mg eða 4 mg eftir alvarleika sjúkdómsins.

Gefa á lyfið sem innrennsli í æð á tveimur klukkustundum. Íhuga má að endurtaka skammtinn ef svörun er ekki nægileg eða sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju.

Læknirinn getur aðlagð skammtinn eða lengd innrenslisins ef þú ert með nýrnasjúkdóma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri lækniástoð að halda:

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum):

- viðvarandi sársauki og bólga í auga
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10,000 einstaklingum):

- verkur eða særindi í munnni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka)
- ræddu við lækinn ef þú ert með verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Það geta verið ummerki um beinskemmdir í eyra
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum. Þú gætir verið með alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2)
- alvarlegar aukaverkanir í húð.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- astmakast.

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkur og verkir í vöðvum og liðum. Þessi einkenni hverfa vanalega innan nokkurra klukkustunda eða daga. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einhver einkenni verða alvarleg eða vara lengur en nokkra daga
- hækkaður líkamshiti
- magaverkur, meltingartruflanir, ógleði, uppköst, niðurgangur
- lág gildi kalsíums eða fosfats í blóði
- breytingar í rannsóknarniðurstöðum blóðrannsókna svo sem á Gamma TG eða kreatínín gildum
- Hjartsláttartruflanir sem kallast greinarof (bundle branch block)
- beinverkir eða vöðvaverkir
- höfuðverkur, sundl, lasleiki
- þorstatilfinning, hálssærindi, bragðtruflanir
- þroti í fótleggjum eða fótum
- liðverkir, liðbólga eða aðrir kvillar í liðum
- kvillar í kalkkirtli
- mar
- sýkingar
- augnkvilli sem nefnist drer (starblinda)
- húðkvillar
- tannkvillar.

Sjaldgæfar (getur haft áhrif á færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- titringur eða skjálfti
- lækkaður líkamshiti (ofkæling)
- kvilli í æðum í heila (heilaeðakvilli) (heilablóðfall eða heilablæðing)
- hjarta- og æðakvillar (þ.m.t. hjartsláttarónot, hjartaáfali, háþrýstingur og æðahnútar)
- breytingar á blóðfrumum (blóðleysi)
- há gildi alkalísks fosfats í blóði
- vökvaföfnun og þroti (sogæðabjúgur)
- vökvi í lungum
- magakvillar svo sem maga- og þarmabólga eða magabólga
- gallsteinar
- erfiðleikar við þvaglát, blöðrubólga
- mígreni
- taugaverkir, skemmdir á taugarótum
- heyrnarleysi
- aukið hljóðnæmi, bragðnæmi eða snertinæmi eða breytingar á lyktarskyni
- kyngingarörðugleikar
- sár í munni, þrútnar varir, þruska (sveppasýking) í munni
- kláði eða stingandi tilfinning kringum munn
- verkur í grindarholi, útferð, kláði eða verkur í leggöngum
- húðvöxtur (góðkynja æxli í húð)
- minnistap
- svefnvandamál, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki eða geðsveiflur
- útbrot
- hárlos
- áverki eða verkur á stungustað
- þyngdartap
- nýrnablöðrur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bondronat

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og merkimiða á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram
- Eftir þynningu er innrennslislausnin stöðug í 24 klukkustundir við 2-8°C (í kæli)
- Ekki skal nota lyfið ef þess verður vart að lausnin er ekki tær eða inniheldur agnir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bondronat inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Eitt hettuglas með 6 ml af innrennslisþykknri, lausn inniheldur 6 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat)
- Önnur innihaldsefni eru natríum klóríð, ediksýra, natríum acetat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Bondronat og pakkningastærðir

Bondronat er litlaus, tær lausn. Bondronat er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1, 5 og 10 hettuglös (6 ml hettuglas úr gleri af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Skömmtun: Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð gefin á 3-4 vikna fresti. Gefa á skammtinn sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr \geq 50 og $<$ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr \geq 30 og $<$ 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $<$ 30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum:

| Kreatínínhreinsun (ml/mín.) | Skammtur | Innrennslismagn ¹ og tími ² |
|-----------------------------|--|---|
| \geq 50 CLcr $<$ 80 | 6 mg (6 ml af innrennslisþykkn, lausn) | 100 ml á 15 mínútum |
| \geq 30 CLcr $<$ 50 | 4 mg (4 ml af innrennslisþykkn, lausn) | 500 ml á 1 klst. |
| $<$ 30 | 2 mg (2 ml af innrennslisþykkn, lausn) | 500 ml á 1 klst. |

¹ 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslitími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínínhreinsun $<$ 50 ml/mín.

Skömmtun: Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Venjulega er Bondronat innrennslisþykkn, lausn gefið á sjúkrastofnunum. Læknir ákveður skammta með tilliti til eftirfarandi atriða.

Áður en meðferð með Bondronat hefst á að vera búið að gefa sjúklingnum nægilegt magn af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Tekið skal mið af því hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er og um hvaða gerð æxlis er að ræða. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* \geq 3 mmól/l eða \geq 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi $<$ 3 mmól/l eða $<$ 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur áhrif lyfsins ekki frekar.

*Athugið þétni albúmín leiðrétt kalsíum í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Til þess að breyta albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi úr mmól/l í mg/dl er margfaldað með 4.

Yfirleitt má koma hækkun kalsíumgildi í blóði í eðlilegt horf á 7 dögum. Miðgildi þess tíma sem leið þar til blóðkalsíumhækkunin tók sig upp að nýju (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi varð aftur meira en 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Miðgildi þess tíma sem leið þar til blóðkalsíumhækkunin tók sig upp var 26 dagar fyrir 6 mg skammt.

Aðferð við gjöf eða íkomuleið

Bondronat innrennsliþykki, lausn á að gefa sem innrennsli í bláæð.

Til þess að svo megi vera á að nota innihald hettuglasanna sem hér segir:

- Til varnar gegn beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum – setja í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5% glúkósalausn og gefa það sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum. Sjá jafnframt kaflann um skammta hér að framan varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi
- Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla – setja í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5% glúkósalausn og gefa sem innrennsli á 2 klukkustundum.

Athugið:

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika má einungis þynna Bondronat innrennsliþykki, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn. Vökva með kalsíum má ekki blanda saman við Bondronat innrennsliþykki, lausn.

Þynntar lausnir skal einungis nota einu sinni. Einungis skal nota tærar lausnir án agna.

Ráðlagt er að nota lyfið strax og það hefur verið þynnt (sjá kafla 5 í fylgiseðlinum “Hvernig geyma á Bondronat”).

Gefa á Bondronat innrennsliþykki með innrennsli í bláæð.

Gæta skal þess að Bondronat innrennsliþykki, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

Tíðni lyfjagjafa

Við meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla er Bondronat innrennsliþykki, lausn yfirleitt gefið sem innrennsli í eitt skipti.

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er Bondronat innrennsli endurtekið á 3-4 vikna fresti.

Meðferðarlengd

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennsli meðferðir við blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að gefa Bondronat innrennsli, lausn á 3-4 vikna fresti. Í klínískum rannsóknum hefur meðferð varað í allt að 96 vikur.

Ofskömmun

Enn sem komið er, er engin reynsla af bráðri eitrun af völdum Bondronat innrennsliþykkis, lausnar. Þar sem forklínískar rannsóknir með stóra skammta hafa leitt í ljós að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða helst fyrir eituráhrifum, á að fylgjast með nýrna- og lifrastarfsemi.

Komi fram klínískt mikilvæg blóðkalsíumlækkun (mjög lág blóðkalsíumgildi), skulu þau leiðrétt með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.