

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bondronat 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone, kuriame telpa 2 ml koncentrato infuziniam tirpalui, yra 2 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.
Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bondronat skiriama suaugusiesiems:

- skeleto reiškinių (patologinių lūžių, kaulų komplikacijų, kurioms reikalingas radioterapinis ar chirurginis gydymas) profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose;
- naviko sukeltai hiperkalcemijai su metastazėmis ar be jų gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Bondronat gydomi pacientai turi turėti šio vaisto pakuotės lapelį bei paciento atmintinę.

Bondronat turėtų skirti tik gydytojas, turintis patirties, kaip gydyti vėžį.

Dozavimas

Skeleto reiškinių profilaktika pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose

Rekomenduojama dozė skeleto reiškinių profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose - 6 mg į veną kas 3-4 savaites. Dozę reikia sulašinti mažiausiai per 15 minučių. Trumpesnės trukmės (t.y. 15 min) infuziją galima skirti tik tiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali ar sergantiems lengvu inkstų funkcijos sutrikimu. Duomenų apie trumpesnės trukmės infuzijas pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 50 ml/min, nėra. Dozavimo ir vartojimo metodo rekomendacijos šiai pacientų grupei pateiktos skyriuje *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi* (žr. 4.2 skyrių).

Naviko sukeltos hiperkalcemijos gydymas

Prieš pradėdant gydyti Bondronat, pacientui reikia atlikti adekvačią rehidrataciją 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu, atsižvelgiant į hiperkalcemijos laipsnį ir naviko tipą. Paprastai pacientams, kuriems rasta osteolizinių metastazių kauluose, reikia mažesnių dozių negu pacientams, kuriems diagnozuota humoralinio tipo hiperkalcemija. Daugumai pacientų, kuriems yra sunki hiperkalcemija (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume* ≥ 3 mmol/l, arba ≥ 12 mg/100 ml), pakanka vienos 4 mg dozės. Pacientams, kuriems yra vidutinio laipsnio hiperkalcemija (pagal albuminą

koreguota kalcio koncentracija serume < 3 mmol/l, arba < 12 mg/100 ml), efektyvi dozė yra 2 mg. Didžiausia klinikiniuose tyrimuose vartota dozė buvo 6 mg, bet ji papildomai efektyvumo nedidino.

* Pastaba. Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume yra apskaičiuojama taikant tokias formules:

Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume (mmol/l) = kalcio koncentracija serume (mmol/l) - [0,02 x albuminas (g/l)] + 0,8

Ar

Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume (mmol/100 ml) = kalcio koncentracija serume (mg/100 ml) + 0,8 x [4 - albuminas (g/100 ml)]

Norėdami perskaičiuoti pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume iš mmol/l į mg/100 ml, ją dauginkite iš 4.

Dažniausiai padidėjusi kalcio koncentracija serume gali būti sumažinta iki normalaus lygio per 7 dienas. Laiko mediana iki recidyvo (kai pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume vėl viršija 3 mmol/l) buvo 18 - 19 dienų, vartojant 2 mg ir 4 mg dozes. Laiko mediana iki recidyvo, vartojant 6 mg dozę, buvo 26 dienos.

Nedideliam skaičiui (50) pacientų buvo skirta antroji infuzija hiperkalcemijai gydyti. Pakartotinai gydyti gali tekti, jei hiperkalcemija kartojasi arba negauta pakankamo efekto.

Bondronat koncentratas infuziniam tirpalui turi būti skiriamas 2 valandų trukmės intravenine infuzija.

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas (KLkr \geq 50 ir < 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (KLkr \geq 30 ir < 50 ml/min) ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (KLkr < 30 ml/min) bei kurie serga krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga, vaistinį preparatą skiriant skeleto reiškinių profilaktikai reikia laikytis šių dozavimo rekomendacijų (žr. 5.2 skyrių):

Kreatinino klirensas (ml/min)	Dozė	Infuzinio tirpalo kiekis ¹ ir trukmė ²
≥ 50 KLkr < 80	6 mg (6 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	100 ml per 15 minučių
≥ 30 KLkr < 50	4 mg (4 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	500 ml per 1 valandą
< 30	2 mg (2 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	500 ml per 1 valandą

¹ 0,9 % natrio chlorido tirpalas ar 5 % gliukozės tirpalas

² Vartojama kas 3 - 4 savaites

15 minučių trukmės infuzijos vėžiu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min netirtos.

Senyviems > 65 metų pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bondronat saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Flakono turinį reikia suvartoti taip:

- Skeleto reiškinių profilaktikai - sušvirkšti į 100 ml izotoninio natrio chlorido ar 100 ml 5 % dekstrozės tirpalo ir sulašinti ne greičiau kaip per 15 minučių. Taip pat žiūrėkite aukščiau pateiktą skyrių apie dozavimą pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas
- Naviko sukeltai hiperkalcemijai gydyti - sušvirkšti į 500 ml izotoninio natrio chlorido ar 500 ml 5 % dekstrozės tirpalo ir sulašinti per 2 valandas

Vienkartiniam vartojimui. Vartoti tik skaidrų tirpalą be dalelių.

Bondronat koncentrato infuziniam tirpalui turėtų būti skiriama intravenine infuzija.

Reikia imtis atsargumo priemonių, kad Bondronat koncentratas infuziniam tirpalui nebūtų suleistas į arteriją arba šalia venos, nes tai gali sukelti audinių pažeidimą.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas ibandrono rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Hipokalcemija

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, turintys kaulų bei mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimų

Prieš pradėdant gydyti Bondronat metastazinę kaulų ligą, reikia koreguoti hipokalcemiją ir kitus kaulų bei mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimus.

Svarbu, kad visi pacientai vartotų pakankamą kalcio ir vitamino D kiekį. Pacientams papildomai skirti kalcio ir/ar vitamino D, jei jie šių medžiagų gauna nepakankamai su maistu.

Anafilaksinė reakcija ar šokas

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Švirkščiant Bondronat į veną reikia turėti paruoštas atitinkamas palaikomojo gydymo ir stebėsenos priemones. Jeigu pasireiškia anafilaksinė arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo ar alerginė reakcija, injekciją nedelsdami nutraukite ir pradėkite atitinkamą gydymą.

Žandikaulio osteonekrozė

Vaistui jau esant rinkoje yra pastebėta labai retų žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų pacientams, kurie Bondronat buvo gydomi nuo osteoporozės (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių burnoje yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių pažaidų, gydymo ar naujo gydymo kurso pradžią reikia atidėti.

Prieš gydymą Bondronat rekomenduojama iširti lydinčių rizikos veiksnių turinčių pacientų dantų būklę ir taikyti profilaktinį gydymą, remiantis individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti vertinant paciento riziką susirgti ŽON, yra šie:

- stiprumas kaulų rezorbciją slopinančio vaisto (didesnę riziką kelia labai stiprūs junginiai), vartojimo būdas (didesnę riziką kyla vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos sukauptoji dozė;

- vėžio liga, lydinčios pataloginės būklės (pvz., anemija, koaguliacijos sutrikimai, infekcija), rūkymas;
- gretutinis gydymas kortikosteroidais, chemoterapija, angiogenezės inhibitoriais, galvos ir kaklo radioterapija;
- prasta burnos higiena, periodonto ligos, blogai pritaikyti protezai, buvusios dantų ligos, invazinės odontologinės procedūros, pvz., danties traukimas.

Gydymo Bondronat metu visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrintis dantis ir iš karto pranešti apie visus burnos simptomus, tokius kaip dantų išklibimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opos ar išskyros. Gydymo metu invazines dantų gydymo procedūras galima atlikti nuodugnai apsvarsčius ir kuo toliau nuo Bondronat vartojimo vietos.

Pacientų, kuriems atsirado ŽON, gydymo planas turi būti parengtas glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui ir gydytojui odontologui ar burnos chirurgui, turinčiam ŽON gydymo patirties. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Bondronat laikinai nutraukti, jeigu įmanoma, kol būklė pagerės ar susiję rizikos veiksniai bus sušvelninti.

Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė

Gydant bisfosfonatais yra pastebėta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės atvejų, daugiausia susijusių su ilgalaikiu gydymu. Galimi išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai yra steroidų vartojimas, chemoterapija ir (arba) vietiniai rizikos veiksniai, tokie kaip infekcija ar trauma. Bisfosfonatais gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia ausų simptomų, įskaitant lėtines ausų infekcijas, turi būti apsvarstyta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės galimybė.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia ištirti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas.

Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokį šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Pacientai, kuriems yra inkstų sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu ilgai gydant Bondronat inkstų funkcijos pablogėjimo simptomų nepastebėta. Vis dėlto, norint įvertinti kiekvieno paciento, gydomo Bondronat, klinikinę būklę, rekomenduojama stebėti inkstų funkciją bei kalcio, fosfatų ir magnio koncentraciją serume (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra kepenų sutrikimas

Negalima pateikti dozavimo rekomendacijų pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas, nes dar nėra klinikinių duomenų (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, turintys širdies sutrikimų

Nereikėtų skirti daug skysčių pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumo rizika.

Pacientai, kuriems žinomas padidėjęs jautrumas kitiems bisfosfonatams

Pacientams, kuriems žinomas padidėjęs jautrumas kitiems bisfosfonatams, šį vaistinį preparatą skirti reikia atsargiai.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Bondronat sudėtyje natrio beveik nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Manoma, kad metabolinės sąveikos neturėtų būti, kadangi ibandrono rūgštis neslopina pagrindinių žmogaus kepenų P450 izofermentų ir nesužadina žiurkių kepenų citochromo P450 sistemos fermentų (žr. 5.2 skyrių). Ibandrono rūgštis pašalinama tik ekskrecijos per inkstus būdu, jos biotransformacija nevyksta.

Siūloma atsargiai skirti bisfosfonatus su aminoglikozidais, kadangi abu preparatai gali ilgesnį laiką mažinti kalcio koncentraciją serume. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad kartu gali atsirasti hipomagnezėmija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Dar nepakanka duomenų apie nėščių moterų gydymą ibandrono rūgštimi. Tiriant žiurkes nustatytas toksinis poveikis dauginimuisi (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma, todėl nėščios moterys Bondronat turi nevartoti.

Žindymas

Nežinoma ar ibandrono rūgštis patenka į moters pieną. Tyrimo duomenimis, ibandrono rūgštis sušvirkštus į veną, žindančių žiurkių piene jos buvo mažai. Žindymams Bondronat vartoti draudžiama.

Vaisingumas

Duomenų apie ibandrono rūgšties poveikius žmonėms nėra. Poveikio žiurkių reprodukcijai tyrimų metu geriamoji ibandrono rūgštis vaisingumą sumažino. Tyrimų su žiurkėmis metu suleistos į veną didelės ibandrono rūgšties paros dozės vaisingumą sumažino (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinamika ir farmakokinetika bei pastebėtomis nepageidaujamomis reakcijomis manoma, kad Bondronat gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Sunkiausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra anafilaksinė reakcija ar šokas, atipiniai šlaunikaulio lūžiai, žandikaulio osteonekrozė ir akių uždegimas (žiūrėkite paragrafą „Atrinktu nepageidajamų reakcijų apibūdinimas“ ir 4.4 skyrių).

Naviko sukeltos hiperkalcemijos gydymas dažniausiai yra susijęs su kūno temperatūros pakilimu. Rečiau stebimas kalcio koncentracijos sumažėjimas žemiau normalios (hipokalcemija). Dauguma atvejų specifinio gydymo nereikia, o simptomai po keleto valandų ar parų praeina.

Krūties vėžiu su metastazėmis kauluose sirgusioms pacientėms, kurioms buvo taikyta skeleto reiškinių profilaktika, dažniausiai pasireiškia nuovargis, po kurio pakila kūno temperatūra ir skauda galvą.

Nepageidajamų reakcijų sąrašas lentelėje

1-oje lentelėje yra išvardintos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos pagrindinių III fazės klinikinių tyrimų (naviko sukeltos hiperkalcemijos gydymo: Bondronat 2 mg ar 4 mg doze buvo gydyta 311 pacientų; skeleto reiškinių profilaktika sergantiesiems krūties vėžiu ir kaulų metastazėmis: Bondronat 6 mg doze profilaktika taikyta 152 pacientams) bei vaisto poregistracinės stebėsenos metu.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos apibrėžiamos naudojant šį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos į Bondronat, vartojant jį į veną

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos	Cistitas, vaginitas, burnos kandidozė			
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai		Nepiktybinė odos neoplazma			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija, kraujo diskrazija			
Imuninės sistemos sutrikimai				Padidėjęs jautrumas†, bronchospazmas †, angioneurozinė edema†, anafilaksinė reakcija ar šokas†**	Astmos paūmėjimas
Endokrininiai sutrikimai	Paratireoidinės liaukos sutrikimai				
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalcemija**	Hipofosfatemija			
Psichikos sutrikimai		Miego sutrikimai, nerimas, jausmų nepastovumas			

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, svaigimas, disgeuzija (skonio sutrikimas)	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, nervų šaknelių pažeidimas, amnezija, migrena, neuralgija, hipertoniija, hiperestezija, cirkumoralinė parestezija, parosmija			
Akių sutrikimai	Katarakta		Akių uždegimas †**		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Kurtumas			
Širdies sutrikimai	Pluošto atšakos blokada	Miokardo išemija, kardiovaskulinis sutrikimas, širdies plakimo pojūtis			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąšto ir tarpuplaučio sutrikimai	Faringitas	Plaučių edema, stridoras			
Virškinimo trakto sutrikimai	Diarėja, vėmimas, virškinimo sutrikimas, pilvo skausmas, dantų sutrikimas	Gastroenteritas, gastritas, burnos išopėjimas, disfagija, cheilitas			
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai		Cholelitiazė			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos sutrikimas, echimozė	Išbėrimas, plikimas		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas †, daugiaformė raudonė (eritema) †, pūslelinis dermatitas †	

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Osteoartritas, mialgija artralgija, sąnarių sutrikimas, kaulų skausmas		Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai†	Žandikaulio osteonekrozė †** Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų klasės nepageidaujama reakcija)†	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Šlapimo susilaikymas, inksto cista			
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Dubens skausmas			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija, į gripą panaši liga**, periferinė edema, astenija troškulys	Hipotermija			
Tyrimai	Gama - GT padidėjimas, kreatinino padidėjimas	Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, svorio mažėjimas			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Injekcijos vietos skausmas, pažeidimas			

** Žiūrėti informaciją žemiau

† Nustatyta vaistui esant rinkoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipokalcemija

Dažnai, sumažėjus kalcio ekskrecijai pro inkstus, sumažėja fosfatų koncentracija serume, tačiau jos koreguoti nereikia. Kalcio koncentracija serume gali sumažėti iki hipokalcemijai būdingo lygio.

Į gripą panaši liga

Pasireiškė į gripą panašus sindromas su karščiavimu, šaltkrėčiu, kaulų ir/arba raumenų skausmu. Dažniausiai specialaus gydymo vaistais neprireikė ir šie simptomai po kelių valandų/dienų išnyko.

Žandikaulio osteonekrozė

Yra pastebėta žandikaulio osteonekrozės atvejų, dauguma jų registruota vėžiu sirgusiems pacientams, gydytiems kaulų rezorbciją slopinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip ibandrono rūgštis (žr. 4.4 skyrių). ŽON atvejų yra pastebėta ibandrono rūgšties preparatams jau esant rinkoje.

Akių uždegimas

Vartojusiesiems ibandrono rūgštį buvo pastebėti akių uždegimo reiškiniai, tokie kaip uveitas, episkleritas ir skleritas. Kai kuriais atvejais šie reiškiniai išnykdavo tik nutraukus ibandrono rūgšties vartojimą.

Anafilaksinė reakcija ar šokas

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Ūminio apsinuodijimo Bondronat koncentratu infuziniam tirpalui patirties iki šiol nėra. Iki klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad didelių dozių sukelti toksiniai reiškiniai pirmiausia pažeidžia kepenis ir inkstus, todėl šių organų funkcija turi būti stebima. Kliniškai reikšminga hipokalcemija turėtų būti koreguojama injekuojant į veną kalcio gliukonato.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai kaulų ligų gydymui, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA06.

Ibandrono rūgštis priklauso bisfosfonatų grupei, kuri specifiskai veikia kaulus. Jų selektyvus poveikis kauliniam audiniui yra pagrįstas tuo, kad bisfosfonatai turi didelį afinitetą kaulų mineralinėms medžiagoms. Bisfosfonatai veikia slopindami osteoklastų aktyvumą, nors tikslus mechanizmas dar nėra aiškus.

In vivo ibandrono rūgštis stabdo eksperimentiškai sužadintą kaulų destrukciją, sukeltą lytinių liaukų funkcijos blokavimo, retinoidų, navikų ar navikų ekstraktų. Endogeninės kaulų rezorbcijos slopinimas taip pat buvo nustatytas ⁴⁵Ca kinetikos tyrimų metu ir tiriant iš anksto įterpto į skeletą radioaktyviojo tetraciklino išsiskyrimą.

Ibandrono rūgšties dozės, daug didesnės už farmakologiškai veiksmingas dozes, kaulų mineralizacijos neveikia.

Piktybinės ligos sukelta kaulų rezorbcija yra apibūdinama kaip per didelė kaulų rezorbcija, kurios nekompensuoja pakankama kaulų sintezė. Ibandrono rūgštis selektyviai slopina osteoklastų aktyvumą, sumažina kaulų rezorbciją, todėl sumažina skeleto reiškinų tikimybę sergant piktybine liga.

Naviko sukeltos hiperkalcemijos gydymo klinikiniai tyrimai

Piktybinio proceso sukeltos hiperkalcemijos klinikinį tyrimų metu nustatyta, kad ibandrono rūgšties slopinantis poveikis naviko sukeltai osteolizei, tiksliau, naviko sukeltai hiperkalcemijai, pasireiškia sumažėjusia kalcio koncentracija serume ir sumažėjusiu kalcio išsiskyrimu su šlapimu.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių pradinė pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume po adekvačios rehidratacijos buvo ≥ 3.0 mmol/l, skiriant gydymui rekomenduojamas dozes, nustatytas toks atsako lygis su atitinkamu pasikliautiniu intervalu.

Ibandrono rūgšties dozė	% pacientų, kuriems nustatytas atsakas	90 % pasikliautinis intervalas
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Vartojant nurodytas dozes, laiko, per kurį buvo pasiekta normokalcemija, mediana buvo nuo 4 iki 7 dienų. Laiko mediana iki recidyvo (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija tapo didesnė negu 3,0 mmol/l) buvo nuo 18 iki 26 dienų.

Skeleto reiškinių profilaktikos pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, klinikiniai tyrimai

Klinikinių tyrimų metu, tiriant pacientus, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, buvo nustatytas nuo dozės priklausomas slopinamasis poveikis kaulų osteolizei, tai rodo kaulų rezorbcijos žymenys, ir nuo dozės priklausomas poveikis skeleto reiškiniams.

Skeleto reiškinių profilaktika, skiriant po 6 mg Bondronat į veną pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, buvo vertinama vieno randomizuoto placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo, trukusio 96 savaites, metu. Moterys, kurioms diagnozuotas krūties vėžys ir radiologiškai patvirtintos metastazės kauluose, atsitiktiniu būdu buvo priskirtos grupei, gavusiai placebo (158 pacientės), ir grupei, gavusiai 6 mg Bondronat (154 pacientės). Šio tyrimo rezultatai apibendrinti žemiau.

Pagrindiniai veiksmingumo kriterijai

Pagrindinis tyrimo kriterijus buvo skeleto sergamumo periodo dažnumas (SSPD). Tai buvo sudėtinis kriterijus, kurį sudarė su skeletu susijusių reiškinių (SSR) pogrupiai:

- lūžių ir gresiančių lūžių gydymas radioterapija;
- chirurginis lūžių gydymas;
- stuburo lūžiai;
- ne stuburo lūžiai.

SSPD analizė buvo koreguota atsižvelgiant į laiką. Buvo laikoma, kad vienas ar daugiau atvejų, registruotų per vieną 12 savaičių periodą, galėjo būti susiję. Todėl, atliekant analizę, pasikartojantys atvejai buvo skaičiuojami kaip vienas. Šio tyrimo metu 6 mg Bondronat į veną gydytoje grupėje reikšmingai sumažėjo SSR, išreikštų SSPD, atsižvelgiant į laiką, lyginant su placebo gavusia grupe ($p=0,004$). SSR kiekis taip pat reikšmingai sumažėjo vartojusių Bondronat 6 mg grupėje, o SSR rizika sumažėjo 40 % lyginant su placebo gavusia grupe (santykinė rizika 0,6, $p = 0,003$). Efektyvumo duomenys apibendrinti 2 lentelėje.

2 Lentelė Veiksmingumo duomenys (pacientams, sergantiems krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga)

	Visi su skeletu susijusių reiškinių atvejai (SSR)		
	Placebas n=158	Bondronat 6 mg n=154	p vertė
SSPD (per paciento metus)	1,48	1,19	p=0,004
Atvejų skaičius (pacientui)	3,64	2,65	p=0,025
SSR santykinė rizika	-	0,60	p=0,003

Antriniai veiksmingumo kriterijai

Buvo gautas statistiškai patikimas kaulų skausmo vertinimo pagerėjimas vartojantiems Bondronat 6 mg į veną grupėje lyginant su placebo gavusia grupe. Skausmas buvo mažesnis už pradinį per visą tyrimą, kartu statistiškai patikimai sumažėjo analgetikų suvartojimas. Patikimai mažiau blogėjo gyvenimo kokybė Bondronat grupėje lyginant su placebo gavusiąja. Apibendrinti antrinių efektyvumo duomenų rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė Antriniai veiksmingumo duomenys (pacientams, sergantiems krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga)

	Placebas n=158	Bondronat 6 mg n=154	p vertė
Kaulų skausmas *	0,21	-0,28	p<0,001
Analgetikų suvartojimas*	0,90	0,51	p=0,083
Gyvenimo kokybė*	-45,4	-10,3	p=0,004

* Vidutinis skirtumas tarp pradinio ir paskutiniojo vertinimo.

Statistiškai patikimai sumažėjo kaulų rezorbcijos žymenų šlapime (piridinolino ir deoksipiridinolino) Bondronat vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo gavusiais.

Bondronat saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 130 metastazavusių krūties vėžiu sergančių pacienčių, metu buvo palygintos 1 valandos ir 15 minučių trukmės infuzijos. Inkstų funkcijos rodmenų skirtumų nenustatyta. Ibandrono rūgštis sukelti nepageidaujami reiškiniai po 15 minučių infuzijos buvo tokie pat, kaip ir po ilgesnės trukmės infuzijos, ir naujų saugumo duomenų vartojant 15 minučių trukmės infuziją negauta.

15 minučių trukmės infuzijos vėžiu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas <50 ml/min, netirtos.

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius)

Bondronat saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po 2 valandas trukusios 2 mg, 4 mg arba 6 mg infuzijos nustatyti ibandrono rūgštis farmakokinetikos rodmenys yra proporcingi dozei.

Pasiskirstymas

Pirmą kartą sistemiškai pavartota ibandrono rūgštis greitai jungiasi su kauliniu audiniu arba išsiskiria su šlapimu. Žmonėms nustatytas galutinis pasiskirstymo tūris yra mažiausiai 90 l, o į kaulus patenka 40-50 % cirkuliuojančios vaisto dozės. Kai susidaro gydomoji koncentracija, su žmogaus plazmos baltymais susijungia maždaug 87 % vaisto, todėl vaistų sąveika dėl išstūmimo mažai tikėtina.

Biotransformacija

Nėra duomenų, kad ibandrono rūgštis būtų metabolizuojama gyvūnų ar žmonių organizme.

Eliminacija

Nustatytų pusinės eliminacijos periodų reikšmių amplitudė buvo plati, priklausė nuo dozės ir tyrimo metodo jautrumo, bet dažniausiai nustatytas galutinis pusinės eliminacijos periodas truko 10-60 valandų. Tačiau ankstyvoji plazmos koncentracija mažėja greitai, vaisto suleidus į veną arba išgėrus didžiausios vertės sumažėja iki 10 % atitinkamai per 3 ir 8 valandas. Skiriant ibandrono rūgštį į veną

kartą per 4 savaites 48 savaites metastazine kaulų liga sergantiems pacientams, sisteminė kumuliacija nenustatyta.

Bendrasis ibandrono rūgšties klirensas yra mažas, vidutinės vertės svyruoja tarp 84 - 160 ml/min. Inkstų klirensas (apie 60 ml/min sveikoms moterims po menopauzės) sudaro 50-60 % bendrojo klirenso ir yra susijęs su kreatinino klirensu. Manoma, kad skirtumas tarp bendrojo ir inkstų klirenso atspindi vaisto patekimą į kaulus.

Atrodo, kad sekrecijoje nedalyvauja žinomos rūgščių ar šarmų transporto sistemos, dalyvaujančios šalinant kitas veikliąsias medžiagas. Be to, ibandrono rūgštis neslopina daugumos žmogaus kepenų P450 izofermentų bei neindukuoja žiurkių kepenų citochromo P450 sistemos.

Ypatingųjų populiacijų farmakokinetika

Lytis

Moterų ir vyrų organizme ibandrono rūgšties biologinis prieinamumas ir farmakokinetika yra panašūs.

Rasė

Nėra duomenų apie kliniškai svarbius etninius mongolidų ir europidų rasės pacientų ibandrono rūgšties kinetikos skirtumus. Apie negridų rasės pacientus turima labai nedaug duomenų.

Pacientai, kuriems yra inkstų sutrikimas

Pacientams, kurie serga įvairaus sunkumo inkstų veiklos sutrikimu, ibandrono rūgšties ekspozicija organizme priklauso nuo kreatinino klirenso (Klkr). Tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas (vidutinis apskaičiuotas Klkr = 21,2 ml/min), koregavus dozę vidutinė AUC_{0-24h} padidėjo 110 %, lyginant su sveikais savanoriais. Klinikinio farmakologijos tyrimo WP18551 metu, po 6 mg vienkartinės dozės į veną (15 minučių trukmės infuzija), vidutinis AUC_{0-24} padidėjo, atitinkamai, 14 % ir 86 % pacientams, kuriems buvo nesunkus (vidutinis apskaičiuotas Klkr = 68,1 ml/min) ir vidutinio sunkumo (vidutinis apskaičiuotas Klkr = 41,2 ml/min) inkstų sutrikimas, lyginant su sveikais savanoriais (vidutinis apskaičiuotas Klkr = 120 ml/min). Vidutinis C_{max} nedidėjo pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų veiklos sutrikimas, ir padidėjo 12 % pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas (Klkr ≥ 50 ir < 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (Klkr ≥ 30 ir < 50 ml/min) ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (Klkr < 30 ml/min) bei kurie serga krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga, vaistinį preparatą skiriant skeleto reiškinių profilaktikai rekomenduojama dozė koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra kepenų sutrikimas (žr. 4.2 skyrių)

Nėra informacijos apie ibandrono rūgšties farmakokinetiką pacientams, kurių kepenys pažeistos. Kepenys neturi įtakos ibandrono rūgšties klirensui, nes preparatas nėra metabolizuojamas, o išsiskiria per inkstus arba patenka į kaulus. Todėl pacientams, kurių pažeistos kepenys, dozės koreguoti nereikia. Be to, kai susidaro gydomoji koncentracija, su plazmos baltymais jungiasi maždaug 87 % ibandrono rūgšties, todėl nepanašu, kad hipoproteinemija dėl sunkios kepenų ligos galėtų reikšmingai padidinti nesusijungusio preparato koncentraciją plazmoje.

Senyvi pacientai (žr. 4.2 skyrių)

Dispersinės analizės duomenimis, nenustatyta, kad amžius, kaip nepriklausomas faktorius, būtų susijęs su bet kuriuo iš tirtų farmakokinetikos rodmenų. Senstant blogėja inkstų funkcija. Tai ir yra vienintelis veiksnys, į kurį reikėtų atkreipti dėmesį (žr. skyrių apie inkstų pažeidimą).

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius)

Nėra informacijos apie Bondronat skyrimą pacientams, jaunesniems kaip 18 metų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis gyvūnams pastebėtas tik gyvūnams, gavusiems reikšmingai didesnę, negu rekomenduojama didžiausia žmogui, dozę, todėl šių duomenų reikšmė klinikai yra

maža. Kaip ir vartojant kitus bisfosfonatus, tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta, kad inkstai yra jautriausias sisteminiam toksiniam poveikiui organas.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Galimo kancerogeniškumo pavojaus nenustatyta. Genotoksiškumo tyrimų metu nenustatyta ibandrono rūgšties poveikio genetikai.

Toksinis poveikis dauginimuisi

Tiriant žiurkes ir triušius, kuriems buvo skirta ibandrono rūgšties į veną, tiesioginio toksinio ar teratogeninio poveikio vaisiui nenustatyta. 1 mg/kg/per parą ir didesnių geriamosios ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu nustatyti poveikiai vaisingumui buvo padažnęję preimplantaciniai netekimai. 0,3 mg/kg ir 1 mg/kg per parą vartojamos į veną ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu ibandrono rūgštis sumažino spermatozoidų skaičių, 1 mg/kg per parą dozės sumažino patinėlių vaisingumą, o 1,2 mg/kg per parą dozės – patelių vaisingumą. Tiriant toksiinį poveikį žiurkių dauginimuisi, nustatyta nepageidaujamų reiškinių, būdingų šios klasės vaistiniams preparatams (bisfosfonatams). Tai sumažėjęs implantacijos vietų kiekis, pasunkėjęs natūralus jaunikių atsivedimas (distocija), padažnęję vidaus organų pokyčiai (inkstų geldelių ir šlapimtakio sindromas) ir dantų anomalijos pirmos kartos palikuonims.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Acto rūgštis (99 %)
Natrio acetatas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Kad būtų išvengta galimo nesuderinamumo, Bondronat koncentratą infuziniam tirpalui reikia skiesti tik izotoniniu natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.

Bondronat negalima maišyti su tirpalais, kuriuose yra kalcio.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai
Praskiesto: 24 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Prieš atskiedimą šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Praskiestą tirpalą laikyti 2 – 8 °C temperatūroje (šaldytuve).

Produktą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos. Jei jis nesuvartojamas tuoj pat, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai praskiestas vaistas laikomas ne ilgiau kaip 24 val. 2 – 8 °C temperatūroje, nebent buvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Bondronat išleidžiamas pakuotėmis po 1 flakoną (2 ml tūrio I tipo stiklo flakonas, užkimštas bromobutilo gumos kamščiu).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Vaistinio preparato patekimą į aplinką būtina kiek įmanoma sumažinti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/96/012/004

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 1996 m. birželio mėn. 25 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2006 m. birželio mėn. 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bondronat 50 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:
sudėtyje yra 88,1 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės.

Baltos arba beveik baltos, plėvele dengtos, pailgos tabletės su įspaudu „L2“ vienoje pusėje ir – „IT“ kitoje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bondronat skiriamas suaugusiesiems skeleto reiškinių (patologinių lūžių, kaulų komplikacijų, reikalaujančių spindulinio ar chirurginio gydymo) profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti Bondronat turėtų pradėti tik vėžio gydymo patirties turintys gydytojai.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena 50 mg plėvele dengta tabletė per parą.

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų pažeidimas (KLkr ≥ 50 ir < 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (KLkr ≥ 30 ir < 50 ml/min), rekomenduojama dozė koreguoti ir skirti po vieną 50 mg plėvele dengtą tabletę kas antrą dieną (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (KLkr < 30 ml/min), rekomenduojama dozė yra viena 50 mg plėvele dengta tabletė vieną kartą per savaitę. Žr. vartojimo instrukciją.

Senyviems > 65 metų pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bondronat saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Bondronat tabletes vartoti ryte, nevalgius (bent 6 valandas) ir negėrus. Prieš Bondronat tabletę vengti medicininių produktų ir papildų (taip pat kalcio). Išgėrus tabletę, nevalgyti bent 30 minučių. Vartojant Bondronat, vandenį galima gerti bet kuriuo metu (žr. 4.5 skyrių). Negalima užgerti vandeniu, kuriame yra didelė kalcio koncentracija. Jeigu manote, kad vandentiekio vandenyje gali būti didelė kalcio koncentracija (kietas vanduo), tuomet patartina vartoti mažos mineralizacijos buteliuose išpilstyta vandenį.

- Tabletę reikia nuryti nepažeistą, užgerti stikline vandens (nuo 180 ml iki 240 ml) stovint arba tiesiai sėdint.
- Bondronat išgėręs pacientas 60 minučių negali atsigulti.
- Pacientams negalima tablečių kramtyti ar čiulpti, nes gali išopėti burna bei ryklė.
- Bondronat galima užgerti tik vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas ibandrono rūgščiai arba bet 6.1 skyriuje nurodytai kuriai pagalbinei medžiagai;
- Hipokalcemija;
- Stemplės ištuštėjimą lėtinantys stemplės sutrikimai, tokie kaip susiaurėjimas ar achalazija;
- Negalėjimas stovėti ar tiesiai sėdėti mažiausiai 60 minučių.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, turintys kaulų bei mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimų

Prieš pradėdamas gydyti Bondronat metastazinę kaulų ligą, reikia koreguoti hipokalcemiją ir kitus kaulų bei mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimus. Svarbu, kad visi pacientai vartotų pakankamą kalcio ir vitamino D kiekį. Pacientams papildomai skirti kalcio ir (arba) vitamino D, jei jie šių medžiagų su maistu gauna nepakankamai.

Virškinimo trakto sutrikimai

Geriamieji bisfosfonatai gali vietiškai sudirginti viršutinės virškinimo trakto dalies gleivinę. Kadangi dėl šio galimo dirginančio poveikio gali pablogėti esanti liga, Bondronat reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra pasireiškę viršutinės virškinimo trakto dalies sutrikimai (pvz., nustatyta *Barrett* stemplė, disfagija, kitos stemplės ligos, gastritas, duodenitas arba opos).

Geriamaisiais bisfosfonatais gydytiems pacientams buvo stebėti nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip stemplės uždegimas, stemplės opos ar erozijos, kartais sunkūs ir reikalaujantys hospitalizacijos, retai lydimi kraujavimo arba lemiantys stemplės susiaurėjimus ar perforacijas. Pasirodė, kad stemplės sunkių šalutinių reiškinių pavojus yra didesnis tiems pacientams, kurie nesilaiko dozavimo nurodymų ir (arba) pasireiškus stemplės sudirginimui būdingiems simptomams toliau vartoja geriamuosius bisfosfonatus. Pacientai turi galėti laikytis dozavimo nurodymų ir į tai kreipti ypatingą dėmesį (žr. 4.2 skyrių).

Gydytojai turi žinoti galimos stemplės reakcijos požymius ar simptomus, o pacientams reikia nurodyti, kad jie nebevartotų Bondronat ir kreiptųsi į gydytoją, jeigu jiems pasireikštų disfagija, odinofagija, skausmas už krūtinkaulio, naujai atsirastų arba sustiprėtų rėmuo.

Nors kontroliuotų klinikinių tyrimų metu padidėjusio pavojaus nebuvo pastebėta, tačiau vaistą pateikus į rinką buvo gauta pranešimų, kad geriamaisiais bisfosfonatais gydytiems pacientams atsirado skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos, kartais sunkios ir su komplikacijomis.

Acetilsalicilo rūgštis ir NVNU

Kadangi acetilsalicilo rūgštis, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) ir bisfosfonatai susiję su virškinimo trakto dirginimu, reikia imtis atsargumo priemonių juos vartojant kartu.

Žandikaulio osteonekrozė

Vaistui jau esant rinkoje yra pastebėta labai retų žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų pacientams, kurie Bondronat buvo gydomi nuo osteoporozės (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių burnoje yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių pažeidimų, gydymo ar naujo gydymo kurso pradžią reikia atidėti.

Prieš gydymą Bondronat rekomenduojama iširti lydinčių rizikos veiksnių turinčių pacientų dantų būklę ir taikyti profilaktinį gydymą, remiantis individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti vertinant paciento riziką susirgti ŽON, yra šie:

- stiprumas kaulų rezorbciją slopinančio vaisto (didesnę riziką kelia labai stiprūs junginiai), vartojimo būdas (didesnę riziką kyla vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos sukauptoji dozė;
- vėžio liga, lydinčios patologinės būklės (pvz., anemija, koaguliacijos sutrikimai, infekcija), rūkymas;
- gretutinis gydymas kortikosteroidais, chemoterapija, angiogenezės inhibitoriais, galvos ir kaklo radioterapija;
- prasta burnos higiena, periodonto ligos, blogai pritaikyti protezai, buvusios dantų ligos, invazinės odontologinės procedūros, pvz., danties traukimas.

Gydymo Bonviva metu visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrintis dantis ir iš karto pranešti apie visus burnos simptomus, tokius kaip dantų iškilimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opos ar išskyros. Gydymo metu invazines dantų gydymo procedūras galima atlikti nuodugniai apsvarsčius ir kuo toliau nuo Bondronat vartojimo vietos.

Pacientų, kuriems atsirado ŽON, gydymo planas turi būti parengtas glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui ir gydytojui odontologui ar burnos chirurgui, turinčiam ŽON gydymo patirties. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Bondronat laikinai nutraukti, jeigu įmanoma, kol būklė pagerės ar susiję rizikos veiksniai bus sušvelninti.

Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė

Gydant bisfosfonatais yra pastebėta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės atvejų, daugiausia susijusių su ilgalaikiu gydymu. Galimi išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai yra steroidų vartojimas, chemoterapija ir (arba) vietiniai rizikos veiksniai, tokie kaip infekcija ar trauma. Bisfosfonatais gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia ausų simptomų, įskaitant lėtines ausų infekcijas, turi būti apsvarstyta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės galimybė.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia iširti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas.

Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokį šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Inkstų sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu ilgai gydant Bondronat inkstų funkcijos pablogėjimo požymių nepastebėta. Vis dėlto, norint įvertinti kiekvieno paciento, gydomo Bondronat, klinikinę būklę, rekomenduojama stebėti inkstų funkciją bei kalcio, fosfatų ir magnio koncentraciją serume.

Reti paveldimi sutrikimai

Bondronat tabletėse yra laktozės, todėl jų neturėtų vartoti pacientai, kuriems yra retas paveldimas galaktozės tolerancijos sutrikimas, Lapp laktazės trūkumas ar gliukozės-galaktozės malabsorbcija.

Pacientai, kuriems žinomas padidėjęs jautrumas kitiems bisfosfonatams

Pacientams, kuriems žinomas padidėjęs jautrumas kitiems bisfosfonatams, šį vaistinių prepratą skirti reikia atsargiai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinio preparato sąveika su maistu

Manoma, kad medicininiai produktai, taip pat pienas ir maistas, kuriame yra kalcio ir kitų daugiavalenčių katijonų (aliuminio, magnio, geležies), blogina Bondronat tablečių absorbciją. Todėl tokius produktus, įskaitant maistą reikėtų, vartoti praėjus ne mažiau kaip 30 minučių nuo tablečių išgėrimo.

Biologinis prieinamumas sumažėjo maždaug 75 %, kai Bondronat tabletės buvo geriamos praėjus 2 valandoms po standartinio valgio. Todėl rekomenduojama tabletes vartoti ryte nevalgius (bent 6 valandas), o išgėrus vaisto dozę, nevalgyti dar bent 30 minučių (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Manoma, kad metabolinės sąveikos neturėtų būti, kadangi ibandrono rūgštis neslopina pagrindinių žmogaus kepenų P450 izofermentų ir nesužadina žiurkių kepenų citochromo P450 sistemos fermentų (žr. 5.2 skyrių). Ibandrono rūgštis pašalinama tik ekskrecijos per inkstus būdu, jos biotransformacija nevyksta.

H₂ receptorių antagonistai ir kiti skrandžio pH didinantys vaistiniai preparatai

Sušvirkštus ranitidino į veną sveikiems savanoriams vyrams ir moterims po menopauzės, ibandrono rūgšties biologinis prieinamumas padidėjo maždaug 20 % (tai patenka į normalių ibandrono rūgšties biologinio prieinamumo reikšmių amplitudę), tikriausiai dėl sumažėjusio skrandžio sulčių rūgštingumo. Bondronat skiriant kartu su H₂ antagonistais ar su kitais skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais, dozės koreguoti nereikia.

Acetilsalicilo rūgštis ir NVNU

Kadangi acetilsalicilo rūgštis, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir bisfosfonatai susiję su virškinimo trakto dirginimu, reikia imtis atsargumo priemonių juos vartojant kartu (žr. 4.4 skyrių).

Aminoglikozidai

Siūloma atsargiai skirti bisfosfonatus su aminoglikozidais, kadangi abu preparatai gali ilgesnį laiką mažinti kalcio koncentraciją serume. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad kartu gali atsirasti hipomagnezėmija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Dar nepakanka duomenų apie nėščių moterų gydymą ibandrono rūgštimi. Tiriant žiurkes nustatytas toksinis poveikis dauginimuisi (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma, todėl nėščios moterys Bondronat turi nevirtoti.

Žindymas

Nežinoma, ar ibandrono rūgštis patenka į moters pieną. Tyrimo duomenimis, ibandrono rūgštis sušvirkštus į veną, žindančių žiurkių piene jos buvo mažai. Žindymams Bondronat vartoti draudžiama.

Vaisingumas

Duomenų apie ibandrono rūgšties poveikius žmonėms nėra. Poveikio žiurkių reprodukcijai tyrimų metu geriamoji ibandrono rūgštis vaisingumą sumažino. Tyrimų su žiurkėmis metu suleistos į veną didelės ibandrono rūgšties paros dozės vaisingumą sumažino (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinamika ir farmakokinetika bei pastebėtomis nepageidaujamomis reakcijomis manoma, kad Bondronat gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Sunkiausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra anafilaksinė reakcija ar šokas, atipiniai šlaunikaulio lūžiai, žandikaulio osteonekrozė ir akių uždegimas (žiūrėkite paragrafą „Atrinktu nepageidujamų reakcijų apibūdinimas” ir 4.4 skyrių). Dažniausia gydymas buvo susijęs su kalcio koncentracijos serume sumažėjimu žemiau normos ribos (hipokalcemija), po kurio pasireiškė dispepsija.

Nepageidujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1-oje lentelėje yra pateiktos nepageidujamos reakcijos, pastebėtos 2 pagrindinių III fazės klinikinių tyrimų (skeleto reiškinių profilaktika krūties vėžiu su metastazėmis kauluose sergantiems pacientams: 50 mg geriamąja Bondonat doze profilaktika taikyta 286 pacientams) ir poregistracinės stebėsenos metu.

Nepageidujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos apibrėžiamos naudojant šį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidujamos reakcijos išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos vaisto reakcijos į geriamąjį Bondronat

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija			
Imuninės sistemos sutrikimai				Padidėjęs jautrumas†, bronchospazmas†, angioneurozinė edema†, anafilaksinė reakcija ar šokas†**	Astmos paūmėjimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalcemija**				
Nervų sistemos sutrikimai		Parestezija, disgeuzija (skonio sutrikimas)			
Akių sutrikimai			Akių uždegimas †**		
Virškinimo trakto sutrikimai	Stemplės uždegimas, pilvo skausmas, dispepsija, pykinimas	Kraujavimas iš dvylikapirštės žarnos opos, gastritas, disfagija, burnos džiūvimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimas		Niežulys		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas †, daugiaformė raudonė (eritema) †, pūslelinis dermatitas †	
Skeleto, raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai†	Žandikaulio osteonekrozė†** Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų klasės nepageidaujama reakcija)†	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Azotemija (uremija)			

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Krūtinės skausmas, į gripą panaši liga, bendras negalavimas, skausmas			
Tyrimai		Padidėjęs paratiroidinio hormono kiekis kraujyje			

**Žiūrėti informaciją žemiau

†Nustatyta vaistui esant rinkoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipokalcemija

Dažnai, sumažėjus kalcio ekskrecijai pro inkstus, sumažėja fosfatų koncentracija serume, tačiau jos koreguoti nereikia. Kalcio koncentracija serume gali sumažėti iki hipokalcemijai būdingo lygio.

Žandikaulio osteonekrozė

Yra pastebėta žandikaulio osteonekrozės atvejų, dauguma jų registruota vėžiu sirgusiems pacientams, gydytiems kaulų rezorbciją slopinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip ibandrono rūgštis (žr. 4.4 skyrių). ŽON atvejų yra pastebėta ibandrono rūgšties preparatams jau esant rinkoje.

Akių uždegimas

Vartojusiesiems ibandrono rūgštį buvo pastebėti akių uždegimo reiškiniai, tokie kaip uveitas, episkleritas ir skleritas. Kai kuriais atvejais šie reiškiniai išnykdavo tik nutraukus ibandrono rūgšties vartojimą.

Anafilaksinė reakcija ar šokas

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie Bondronat perdozavimo reiškinų gydymą nėra. Tačiau geriamosios vaisto formos perdozavimas gali sukelti viršutinės virškinimo trakto dalies komplikacijas, pavyzdžiui, virškinimo sutrikimą, rėmenį, stemplės, skrandžio uždegimą ar opą. Bondronat surišimui reikėtų vartoti pieno ar antacidinių preparatų. Turint galvoje stemplės sudirginimo riziką, negalima sukelti vėmimo, be to, pacientas turi būti vertikalioje padėtyje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai kaulų ligų gydymui, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA06.

Ibandrono rūgštis priklauso bisfosfonatų grupei, kuri specifiskai veikia kaulus. Jų selektyvus poveikis kauliniam audiniui yra pagrįstas tuo, kad bisfosfonatai turi didelį afinitetą kaulų mineralinėms medžiagoms. Bisfosfonatai veikia slopindami osteoklastų aktyvumą, nors tikslus mechanizmas dar nėra aiškus.

In vivo ibandrono rūgštis stabdo eksperimentiškai sužadintą kaulų destrukciją, sukeltą lytinių liaukų funkcijos blokavimo, retinoidų, navikų ar navikų ekstraktų. Endogeninės kaulų rezorbcijos slopinimas taip pat buvo nustatytas ⁴⁵Ca kinetikos tyrimų metu ir tiriant iš anksto įterptą į skeletą radioaktyviojo tetraciklino išsiskyrimą.

Ibandrono rūgšties dozės, daug didesnės už farmakologiškai veiksmingas dozes, kaulų mineralizacijos neveikia.

Piktybinės ligos sukelta kaulų rezorbcija yra apibūdinama kaip per didelė kaulų rezorbcija, kurios nekompensuoja pakankama kaulų sintezė. Ibandrono rūgštis selektyviai slopina osteoklastų aktyvumą, sumažina kaulų rezorbciją, todėl sumažina skeleto reiškinių tikimybę sergant piktybine liga.

Klinikinių tyrimų metu, tiriant pacientus, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, buvo nustatytas nuo dozės priklausomas slopinamasis poveikis kaulų osteolizei, tai rodo kaulų rezorbcijos žymenys, ir nuo dozės priklausomas poveikis skeleto reiškiniams.

Skeleto reiškinių profilaktika skiriant 50 mg Bondronat tablečių pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, buvo vertinama dviejų randomizuotų placebo kontroliuojamų III fazės tyrimų, trukusių 96 savaites, metu. Moterys, kurioms diagnozuotas krūties vėžys ir radiologiškai patvirtintos metastazės kauluose, atsitiktiniu būdu buvo priskirtos arba grupei, gavusiai placebo (277 pacientės), arba grupei, gavusiai 50 mg Bondronat (287 pacientės). Šio tyrimo rezultatai apibendrinti žemiau.

Pagrindiniai veiksmingumo kriterijai

Pagrindinis tyrimo kriterijus buvo skeleto sergamumo periodo dažnumas (SSPD). Tai buvo sudėtinis kriterijus, kurį sudarė su skeletu susijusių reiškinių (SSR) pogrupiai:

- lūžių ir gresiančių lūžių gydymas radioterapija;
- chirurginis lūžių gydymas;
- stuburo lūžiai;
- ne stuburo lūžiai.

SSPD analizė buvo koreguota atsižvelgiant į laiką. Buvo laikoma, kad vienas ar daugiau atvejų, registruotų per vieną 12 savaičių periodą, galėjo būti susiję. Todėl, atliekant analizę, pasikartojantys atvejai buvo skaičiuojami kaip vienas. Susumavus šių tyrimų duomenis, buvo nustatytas reikšmingas geriamųjų Bondronat 50 mg tablečių pranašumas prieš placebo mažinant SSR, išreikštą SSPD ($p=0,041$). Taip pat, lyginant su placebo gavusiųjų grupe, 38 % sumažėjo SSR rizika (santykinė rizika 0,62, $p=0,003$). Efektyvumo duomenys apibendrinti 2 lentelėje.

2 lentelė Veiksmingumo duomenys (pacientams, sergantiems krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga)

	Visi su skeletų susijusių reiškinį atvejai (SSR)		
	Placebas n=277	Bondronat 50 mg n=287	p vertė
SSPD (per paciento metus)	1,15	0,99	p=0,041
SSR reliatyvi rizika	-	0,62	p=0,003

Antriniai veiksmingumo kriterijai

Buvo gautas statistiškai patikimas kaulų skausmo vertinimo pagerėjimas vartojantiems Bondronat 50 mg lyginant su gavusiais placebo. Skausmas buvo mažesnis už pradinį per visą tyrimą, o kartu statistiškai patikimai sumažėjo analgetikų suvartojimas lyginant su placebo gavusiųjų grupe. Patikimai mažiau blogėjo Bondronat gydytų pacientų gyvenimo kokybė ir būklė pagal PSO priimtą vertinimą lyginant su gavusiais placebo. Kaulų rezorbcijos žymens CTx (C terminalinio telopeptido, išskiriamos iš I tipo kolageno) koncentracija šlapime buvo patikimai sumažėjusi Bondronat grupėje lyginant su placebo grupe. Sumažėjusi CTx koncentracija šlapime statistiškai patikimai koreliavo su pagrindiniu efektyvumo rezultatu SSPD (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Apibendrinti antrinių efektyvumo duomenų rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė Antriniai veiksmingumo duomenys (pacientams, sergantiems krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga)

	Placebas n=277	Bondronat 50 mg n=287	p vertė
Kaulų skausmas *	0,20	-0,10	p=0,001
Analgetikų suvartojimas*	0,85	0,60	p=0,019
Gyvenimo kokybė *	-26,8	-8,3	p=0,032
Būklės vertinimo balas pagal PSO*	0,54	0,33	p=0,008
CTx šlapime **	10,95	-77,32	p=0,001

* Skirtumo tarp pradinio ir paskutinio vertinimo vidurkis.

** Skirtumo tarp pradinio ir paskutinio vertinimo mediana.

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius)

Bondronat saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgerta ibandrono rūgštis greitai absorbuojama viršutinėje virškinimo trakto dalyje. Maksimali koncentracija plazmoje atsiranda per 0,5 - 2 valandas (vidutiniškai per 1 valandą), jei pacientas nevalgęs, ir absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 0.6 %. Absorbcija blogėja, jei vaisto vartojama kartu su maistu ar gėrimais (išskyrus vandenį). Jei ibandrono rūgštis geriama standartinių pusryčių metu, jos biologinis prieinamumas sumažėja beveik 90 % lyginant su biologiniu prieinamumu, kai tiriamasis būna nevalgęs. 30 minučių prieš valgį išgerto vaisto biologinis prieinamumas sumažėja maždaug 30 %. Biologinis prieinamumas reikšmingai nesumažėja, jei ibandrono rūgštis geriama 60 minučių prieš valgį.

Bondronat tabletę išgėrus praėjus 2 valandoms po standartinio valgio, biologinis prieinamumas sumažėjo maždaug 75 %. Todėl tabletes rekomenduojama gerti ryte nevalgius (mažiausiai 6 valandas), išgėrus dozę nevalgyti dar bent 30 minučių (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Pirmą kartą sistemiškai pavartota ibandrono rūgštis greitai jungiasi su kauliniu audiniu arba išsiskiria su šlapimu. Žmonėms nustatytas galutinis pasiskirstymo tūris yra mažiausiai 90 l, o į kaulus patenka 40-50 % cirkuliuojančios vaisto dozės. Kai susidaro gydomoji koncentracija, su žmogaus plazmos baltymais susijungia maždaug 87 % vaisto, todėl vaistų sąveika dėl išstūmimo mažai tikėtina.

Biotransformacija

Nėra duomenų, kad ibandrono rūgštis būtų metabolizuojama gyvūnų ar žmonių organizme.

Eliminacija

Absorbuota ibandrono rūgšties dalis iš kraujotakos ir pateka į kaulus (maždaug 40-50 %), kita dalis nepakitusi pasišalina per inkstus. Neabsorbuota ibandrono rūgšties dalis nepakitusi šalinama su išmatomis.

Nustatytų pusinės eliminacijos periodų reikšmių amplitudė buvo plati, priklausė nuo dozės ir tyrimo metodo jautrumo, bet dažniausiai nustatytas galutinis pusinės eliminacijos periodas truko 10-60 valandų. Tačiau ankstyvoji plazmos koncentracija mažėja greitai, vaisto suleidus į veną arba išgėrus, didžiausios vertės sumažėja iki 10 % atitinkamai per 3 ir 8 valandas.

Bendrasis ibandrono rūgšties klirensas yra mažas, vidutinė vertė svyruoja tarp 84-160 ml/min. Inkstų klirensas (apie 60 ml/min sveikoms moterims po menopauzės) sudaro 50-60 % bendrojo klirenso ir yra susijęs su kreatinino klirensu. Manoma, kad skirtumas tarp bendrojo ir inkstų klirenso atspindi vaisto patekimą į kaulus.

Atrodo, kad sekrecijoje nedalyvauja žinomos rūgščių ar šarmų transporto sistemos, dalyvaujančios šalinant kitas veikliąsias medžiagas. Be to, ibandrono rūgštis neslopina daugumos žmogaus kepenų P450 izofermentų bei neindukuoja žiurkių kepenų citochromo P450 sistemos.

Ypatingųjų populiacijų farmakokinetika

Lytis

Moterų ir vyrų organizme ibandrono rūgšties biologinis prieinamumas ir farmakokinetika yra panašūs.

Rasė

Nėra duomenų apie kliniškai svarbius etninius mongolių ir europidų rasės pacientų ibandrono rūgšties kinetikos skirtumus. Apie negridų rasės pacientus turima labai nedaug duomenų.

Pacientai, kuriems yra inkstų sutrikimas

Pacientams, kurie serga įvairaus sunkumo inkstų veiklos sutrikimu, ibandrono rūgšties ekspozicija organizme priklauso nuo kreatinino klirenso (KLkr). Kasdien 21 dieną vartojus po 10 mg geriamosios ibandrono rūgšties dozės, tiriamųjų, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas (KLkr \leq 30 ml/min), kraujo plazmoje buvo 2 - 3 kartus didesnė ibandrono rūgšties koncentracija, negu tiriamųjų, kurių inkstų veikla buvo normali (KLkr \geq 80 ml/min), kraujo plazmoje. Ibandrono rūgšties bendrasis klirensas tiriamųjų, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas, organizme buvo sumažėjęs iki 44 ml/min, lyginant su 129 ml/min tiriamųjų, kurių inkstų veikla nebuvo sutrikusi, organizme. Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas (KLkr \geq 50 ir $<$ 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (KLkr \geq 30 ir $<$ 50 ml/min) ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (KLkr $<$ 30 ml/min), rekomenduojama dozė koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra kepenų sutrikimas (žr. 4.2 skyrių)

Nėra informacijos apie ibandrono rūgšties farmakokinetiką pacientams, kurių kepenys pažeistos. Kepenys neturi įtakos ibandrono rūgšties klirensui, nes preparatas nėra metabolizuojamas, o išsiskiria

per inkstus arba patenka į kaulus. Todėl pacientams, kurių pažeistos kepenys, dozės koreguoti nereikia. Be to, kai susidaro gydomoji koncentracija, su plazmos baltymais jungiasi maždaug 87 % ibandrono rūgšties, todėl nepanašu, kad hipoproteinemija dėl sunkios kepenų ligos galėtų reikšmingai padidinti nesusijungusio preparato koncentraciją plazmoje.

Senyvi pacientai (žr. 4.2 skyrių)

Dispersinės analizės duomenimis, nenustatyta, kad amžius, kaip nepriklausomas faktorius, būtų susijęs su bet kuriuo iš tirtų farmakokinetikos rodmenų. Senstant blogėja inkstų funkcija. Tai ir yra vienintelis veiksnys, į kurį reikėtų atkreipti dėmesį (žr. skyrių apie inkstų pažeidimą).

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius)

Nėra informacijos apie Bondronat skyrimą pacientams, jaunesniems kaip 18 metų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik gyvūnams, gavusiems reikšmingai didesnę, negu rekomenduojama didžiausia žmogui, dozę, todėl šių duomenų reikšmė klinikai yra maža. Kaip ir vartojant kitus bisfosfonatus, tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta, kad inkstai yra jautriausias sisteminiams toksiniams poveikiui organas.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Galimo kancerogeniškumo pavojaus nenustatyta. Genotoksiškumo tyrimų metu nenustatyta ibandrono rūgšties poveikio genetikai.

Toksinis poveikis dauginimuisi

Tiriant žiurkes ir triušius, kuriems buvo skirta ibandrono rūgšties į veną, tiesioginio toksinio ar teratogeninio poveikio vaisiui nenustatyta. 1 mg/kg/per parą ir didesnių geriamosios ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu nustatyti poveikiai vaisingumui buvo padažnęję preimplantaciniai netekimai. 0,3 mg/kg ir 1 mg/kg per parą vartojamos į veną ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu ibandrono rūgštis sumažino spermatozoidų skaičių, 1 mg/kg per parą dozės sumažino patinėlių vaisingumą, o 1,2 mg/kg per parą dozės – patelių vaisingumą. Tiriant toksiinį poveikį žiurkių dauginimuisi, nustatyta nepageidaujamų reiškinių, būdingų šios klasės vaistiniams preparatams (bisfosfonatams). Tai sumažėjęs implantacijos vietų kiekis, pasunkėjęs natūralus jauniklių atsivedimas (distocija), padažnęję vidaus organų pokyčiai (inkstų geldelių ir šlapimtakų sindromas) ir dantų anomalijos pirmos kartos palikuonims.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozės monohidratas

Povidonas

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Stearino rūgštis

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Tabletės dangalas

Hipromeliozė

Titano dioksidas E171

Talkas

Makrogolis 6000

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Bondronat 50 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos aliuminio lizdiniais lakštais, kurių kiekviename yra 7 tabletės. Pakuotėje yra 28 arba 84 tabletės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Vaistinio preparato patekimą į aplinką būtina kiek įmanoma sumažinti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 1996 m. birželio mėn. 25 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2006 m. birželio mėn. 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bondronat 6 mg koncentratas infuziniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone, kuriame telpa 6 ml koncentrato infuziniam tirpalui, yra 6 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.
Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Bondronat skiriama suaugusiesiems:

- skeleto reiškinių (patologinių lūžių, kaulų komplikacijų, kurioms reikalingas radioterapinis ar chirurginis gydymas) profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose;
- naviko sukeltai hiperkalcemijai su metastazėmis ar be jų gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Bondronat gydomi pacientai turi turėti šio vaisto pakuotės lapelį bei paciento atmintinę.

Gydyti Bondronat turėtų pradėti tik vėžio gydymo patirties turintys gydytojai.

Dozavimas

Skeleto reiškinių profilaktika pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose

Rekomenduojama dozė skeleto reiškinių profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose - 6 mg į veną kas 3-4 savaites. Dozę reikia sulašinti mažiausiai per 15 minučių. Trumpesnės trukmės (t.y. 15 min) infuziją galima skirti tik tiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali ar sergantiems lengvu inkstų funkcijos sutrikimu. Duomenų apie trumpesnės trukmės infuzijas pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 50 ml/min, nėra. Dozavimo ir vartojimo metodo rekomendacijos šiai pacientų grupei pateiktos skyriuje *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi* (žr. 4.2 skyrių).

Naviko sukeltos hiperkalcemijos gydymas

Prieš pradėdant gydyti Bondronat, pacientui reikia atlikti adekvačią rehidrataciją 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu, atsižvelgiant į hiperkalcemijos laipsnį ir naviko tipą. Paprastai pacientams, kuriems rasta osteolizinių metastazių kauluose, reikia mažesnių dozių negu pacientams, kuriems diagnozuota humoralinio tipo hiperkalcemija. Daugumai pacientų, kuriems yra sunki hiperkalcemija (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume* ≥ 3 mmol/l, arba ≥ 12 mg/100 ml), pakanka vienos 4 mg dozės. Pacientams, kuriems yra vidutinio laipsnio hiperkalcemija (pagal albuminą

koreguota kalcio koncentracija serume < 3 mmol/l, arba < 12 mg/100 ml), efektyvi dozė yra 2 mg. Didžiausia klinikiniuose tyrimuose vartota dozė buvo 6 mg, bet ji papildomai efektyvumo nedidino.

* Pastaba. Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume yra apskaičiuojama taikant tokias formules:

Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume (mmol/l) = kalcio koncentracija serume (mmol/l) - [0,02 x albuminas (g/l)] + 0,8

Ar
Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume (mmol/100 ml) = kalcio koncentracija serume (mg/100 ml) + 0,8 x [4 - albuminas (g/100 ml)]

Norėdami perskaičiuoti pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume iš mmol/l į mg/100 ml, ją dauginkite iš 4.

Dažniausiai padidėjusi kalcio koncentracija serume gali būti sumažinta iki normalaus lygio per 7 dienas. Laiko mediana iki recidyvo (kai pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume vėl viršija 3 mmol/l) buvo 18 - 19 dienų, vartojant 2 mg ir 4 mg dozes. Laiko mediana iki recidyvo, vartojant 6 mg dozę, buvo 26 dienos.

Nedideliam skaičiui (50) pacientų buvo skirta antroji infuzija hiperkalcemijai gydyti. Pakartotinai gydyti gali tekti, jei hiperkalcemija kartojasi arba negauta pakankamo efekto.

Bondronat koncentratas infuziniam tirpalui turi būti skiriamas 2 valandų trukmės intravenine infuzija.

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas (KLkr \geq 50 ir < 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (KLkr \geq 30 ir < 50 ml/min) ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (KLkr < 30 ml/min) bei kurie serga krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga, vaistinių preparatų skiriant skeleto reiškinių profilaktikai reikia laikytis šių dozavimo rekomendacijų (žr. 5.2 skyrių):

Kreatinino klirensas (ml/min)	Dozė	Infuzinio tirpalo kiekis ¹ ir trukmė ²
\geq 50 Klkr < 80	6 mg (6 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	100 ml per 15 minučių
\geq 30 Klkr < 50	4 mg (4 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	500 ml per 1 valandą
< 30	2 mg (2 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	500 ml per 1 valandą

¹ 0,9% natrio chlorido tirpalas ar 5% gliukozės tirpalas

² Vartojama kas 3-4 savaites

15 minučių trukmės infuzijos vėžiu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min netirtos.

Senyviems > 65 metų pacientams

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių)

Vaikų populiacija

Bondronat saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius)

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Flakono turinį reikia suvartoti taip:

- Skeleto reiškinių profilaktikai - sušvirkšti į 100 ml izotoninio natrio chlorido ar 100 ml 5 % dekstrozės tirpalo ir sulašinti ne greičiau kaip per 15 minučių. Taip pat žiūrėkite aukščiau pateiktą skyrių apie dozavimą pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas.
- Naviko sukeltai hiperkalcemijai gydyti - sušvirkšti į 500 ml izotoninio natrio chlorido ar 500 ml 5 % dekstrozės tirpalo ir sulašinti per 2 valandas.

Vienkartiniam vartojimui. Vartoti tik skaidrų tirpalą be dalelių.

Bondronat koncentrato infuziniam tirpalui turėtų būti skiriama intravenine infuzija.

Reikia imtis atsargumo priemonių, kad Bondronat koncentratas infuziniam tirpalui nebūtų suleistas į arteriją arba šalia venos, nes tai gali sukelti audinių pažeidimą.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas ibandrono rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Hipokalcemija

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, turintys kaulų bei mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimų

Prieš pradėdamas gydyti Bondronat metastazinę kaulų ligą, reikia koreguoti hipokalcemiją ir kitus kaulų bei mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimus.

Svarbu, kad visi pacientai vartotų pakankamą kalcio ir vitamino D kiekį. Pacientams papildomai skirti kalcio ir/ar vitamino D, jei jie šių medžiagų su maistu gauna nepakankamai.

Anafilaksinė reakcija ar šokas

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Švirkščiant Bondenza į veną reikia turėti paruoštas atitinkamas palaikomojo gydymo ir stebėsenos priemones. Jeigu pasireiškia anafilaksinė arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo ar alerginė reakcija, injekciją nedelsdami nutraukite ir pradėkite atitinkamą gydymą.

Žandikaulio osteonekrozė

Vaistui jau esant rinkoje yra pastebėta labai retų žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų pacientams, kurie Bonviva buvo gydomi nuo osteoporozės (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių burnoje yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių pažaidų, gydymo ar naujo gydymo kurso pradžia reikia atidėti.

Prieš gydymą Bonviva rekomenduojama iširti lydinčių rizikos veiksnių turinčių pacientų dantų būklę ir taikyti profilaktinį gydymą, remiantis individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti vertinant paciento riziką susirgti ŽON, yra šie:

- stiprumas kaulų rezorbciją slopinančio vaisto (didesnę riziką kelia labai stiprūs junginiai), vartojimo būdas (didesnę riziką kyla vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos sukauptoji dozė;
- vėžio liga, lydinčios patologinės būklės (pvz., anemija, koaguliacijos sutrikimai, infekcija), rūkymas;

- gretutinis gydymas kortikosteroidais, chemoterapija, angiogenezės inhibitoriais, galvos ir kaklo radioterapija;
- prasta burnos higiena, periodonto ligos, blogai pritaikyti protezai, buvusios dantų ligos, invazinės odontologinės procedūros, pvz., danties traukimas.

Gydymo Bonviva metu visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrintis dantis ir iš karto pranešti apie visus burnos simptomus, tokius kaip dantų išklibimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opos ar išskyros. Gydymo metu invazines dantų gydymo procedūras galima atlikti nuodugniai apsvarsčius ir kuo toliau nuo Bonviva vartojimo vietos.

Pacientų, kuriems atsirado ŽON, gydymo planas turi būti parengtas glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui ir gydytojui odontologui ar burnos chirurgui, turinčiam ŽON gydymo patirties. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Bonviva laikinai nutraukti, jeigu įmanoma, kol būklė pagerės ar susiję rizikos veiksniai bus sušvelninti.

Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė

Gydant bisfosfonatais yra pastebėta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės atvejų, daugiausia susijusių su ilgalaikiu gydymu. Galimi išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai yra steroidų vartojimas, chemoterapija ir (arba) vietiniai rizikos veiksniai, tokie kaip infekcija ar trauma. Bisfosfonatais gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia ausų simptomų, įskaitant lėtines ausų infekcijas, turi būti apsvarstyta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės galimybė.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia ištirti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis. Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokį šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Pacientai, kuriems yra inkstų sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu ilgai gydant Bondronat inkstų funkcijos pablogėjimo požymių nepastebėta. Vis dėlto, norint įvertinti kiekvieno paciento, gydomo Bondronat, klinikinę būklę, rekomenduojama stebėti inkstų funkciją bei kalcio, fosfatų ir magnio koncentraciją serume (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra kepenų sutrikimas

Negalima pateikti dozavimo rekomendacijų pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas, nes dar nėra klinikinių duomenų (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, turintys širdies sutrikimų

Nereikėtų skirti daug skysčių pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumo rizika.

Pacientai, kuriems žinomas padidėjęs jautrumas kitiems bisfosfonatams

Pacientams, kuriems žinomas padidėjęs jautrumas kitiems bisfosfonatams, ši vaistinių preparatų skirti reikia atsargiai.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Bondronat sudėtyje natrio beveik nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Manoma, kad metabolinės sąveikos neturėtų būti, kadangi ibandrono rūgštis neslopina pagrindinių žmogaus kepenų P450 izofermentų ir nesužadina žiurkių kepenų citochromo P450 sistemos fermentų (žr. 5.2 skyrių). Ibandrono rūgštis pašalinama tik ekskrecijos per inkstus būdu, jos biotransformacija nevyksta.

Siūloma atsargiai skirti bisfosfonatus su aminoglikozidais, kadangi abu preparatai gali ilgesnį laiką mažinti kalcio koncentraciją serume. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad kartu gali atsirasti hipomagnezemiya.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Dar nepakanka duomenų apie nėščių moterų gydymą ibandrono rūgštimi. Tiriant žiurkes nustatytas toksinis poveikis dauginimuisi (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma, todėl nėščios moterys Bondronat turi nevertoti.

Žindymas

Nežinoma, ar ibandrono rūgštis patenka į moters pieną. Tyrimo duomenimis, ibandrono rūgštis sušvirkštus į veną, žindančių žiurkių piene jos buvo mažai. Žindyvėms Bondronat vartoti draudžiama.

Vaisingumas

Duomenų apie ibandrono rūgšties poveikius žmonėms nėra. Poveikio žiurkių reprodukcijai tyrimų metu geriamoji ibandrono rūgštis vaisingumą sumažino. Tyrimų su žiurkėmis metu suleistos į veną didelės ibandrono rūgšties paros dozės vaisingumą sumažino (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinamika ir farmakokinetika bei pastebėtomis nepageidaujamomis reakcijomis manoma, kad Bondronat gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Sunkiausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra anafilaksinė reakcija ar šokas, atipiniai šlaunikaulio lūžiai, žandikaulio osteonekrozė ir akių uždegimas (žiūrėkite paragrafą „Atrinktu nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas” ir 4.4 skyrių).

Naviko sukeltos hiperkalcemijos gydymas dažniausiai yra susijęs su kūno temperatūros pakilimu. Rečiau stebimas kalcio koncentracijos sumažėjimas žemiau normalios (hipokalcemija). Dauguma atvejų specifinio gydymo nereikia, o simptomai po keleto valandų ar parų praeina. Krūties vėžiu su metastazėmis kauluose sirgusioms pacientėms, kurioms buvo taikyta skeleto reiškinių profilaktika, dažniausiai pasireiškia nuovargis, po kurio pakyla kūno temperatūra ir skauda galvą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1-oje lentelėje yra išvardintos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos pagrindinių III fazės klinikinių tyrimų (naviko sukeltos hiperkalcemijos gydymo: Bondronat 2 mg ar 4 mg doze buvo gydyta 311 pacientų; skeleto reiškinių profilaktika sergantiesiems krūties vėžiu ir kaulų metastazėmis: Bondronat 6 mg doze profilaktika taikyta 152 pacientams) bei vaisto poregistracinės stebėsenos metu.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos apibrėžiamos naudojant šį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos į Bondronat, vartojant jį į veną

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcijos	Cistitas, vaginitas, burnos kandidozė			
Gerybiniai, piktybiniai ir napatikslinti navikai		Nepiktybinė odos neoplazma			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija, kraujo diskrazija			
Imuninės sistemos sutrikimai				Padidintas jautrumas†, bronchospazmas †, angioneurozinė edema†, anafilaksinė reakcija ar šokas†**	Astmos paūmėjimas
Endokrininiai sutrikimai	Paratireoidinės liaukos sutrikimai				
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalcemija **	Hipofosfatemija			
Psichikos sutrikimai		Miego sutrikimai, nerimas, jausmų nepastovumas			
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, svaigimas, disgeuzija (skonio sutrikimas)	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, nervų šaknelių pažeidimas, amnezija, migrena, neuralgija, hipertoniya, hiperestezija, cirkumoralinė parestezija, parosmija			
Akių sutrikimai	Katarakta		Akių uždegimas †**		

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai		Kurtumas			
Širdies sutrikimai	Pluošto atšakos blokada	miokardo išemija, kardiovaskulinis sutrikimas, širdies plakimo pojūtis			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Faringitas	Plaučių edema, stridoras			
Virškinimo trakto sutrikimai	Diarėja, vėmimas, virškinimo sutrikimas, pilvo skausmas, dantų sutrikimas	Gastroenteritas, gastritas, burnos išopėjimas, disfagija, cheilitas			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Cholelitiazė			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos sutrikimas, echimozė	Išbėrimas, plikimas		<i>Stevens-Johnson</i> sindromas †, daugiaformė raudonė (eritema) †, pūslelinis dermatitas †	
Skeleto, raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Osteoartritas, mialgija, artralgija, sąnarių sutrikimas, kaulų skausmas		Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai †	Žandikaulio osteonekrozė †** Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų klasės nepageidaujama reakcija) †	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Šlapimo susilaikymas, inksto cista			

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Dubens skausmas			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija, į gripą panaši liga**, periferinė edema, astenija troškulys	Hipotermija			
Tyrimai	Gama - GT padidėjimas, kreatinino padidėjimas	Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis kraujyje, svorio mažėjimas			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Injekcijos vietos skausmas, pažeidimas			

** Žiūrėti informaciją žemiau

† Nustatyta vaistui esant rinkoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipokalcemija

Dažnai, sumažėjus kalcio ekskrecijai pro inkstus, sumažėja fosfatų koncentracija serume, tačiau jos koreguoti nereikia. Kalcio koncentracija serume gali sumažėti iki hipokalcemijai būdingo lygio.

Į gripą panaši liga

Pasireiškė į gripą panašus sindromas su karščiavimu, šaltkrėčiu, kaulų ir/arba raumenų skausmu. Dažniausiai specialaus gydymo vaistais neprireikė ir šie simptomai po kelių valandų/dienų išnyko.

Žandikaulio osteonekrozė

Yra pastebėta žandikaulio osteonekrozės atvejų, dauguma jų registruota vėžiu sirgusiems pacientams, gydytiems kaulų rezorbciją slopinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip ibandrono rūgštis (žr. 4.4 skyrių). ŽON atvejų yra pastebėta ibandrono rūgšties preparatams jau esant rinkoje.

Akių uždegimas

Vartojusiesiems ibandrono rūgštį buvo pastebėti akių uždegimo reiškiniai, tokie kaip uveitas, episkleritas ir skleritas. Kai kuriais atvejais šie reiškiniai išnykdavo tik nutraukus ibandrono rūgšties vartojimą.

Anafilaksinė reakcija ar šokas

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ūminio apsinuodijimo Bondronat koncentratu infuziniam tirpalui patirties iki šiol nėra. Iki klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad didelių dozių sukelti toksiniai reiškiniai pirmiausia pažeidžia kepenis ir inkstus, todėl šių organų funkcija turi būti stebima. Kliniškai reikšminga hipokalcemija turėtų būti koreguojama injekuojant į veną kalcio gliukonato.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai kaulų ligų gydymui, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA06.

Ibandrono rūgštis priklauso bisfosfonatų grupei, kuri specifiskai veikia kaulus. Jų selektyvus poveikis kauliniam audiniui yra pagrįstas tuo, kad bisfosfonatai turi didelį afinitetą kaulų mineralinėms medžiagoms. Bisfosfonatai veikia slopindami osteoklastų aktyvumą, nors tikslus mechanizmas dar nėra aiškus.

In vivo ibandrono rūgštis stabdo eksperimentiškai sužadintą kaulų destrukciją, sukeltą lytinių liaukų funkcijos blokavimo, retinoidų, navikų ar navikų ekstraktų. Endogeninės kaulų rezorbcijos slopinimas taip pat buvo nustatytas ⁴⁵Ca kinetikos tyrimų metu ir tiriant iš anksto įterpto į skeletą radioaktyviojo tetraciklino išsiskyrimą.

Ibandrono rūgšties dozės, daug didesnės už farmakologiškai veiksmingas dozes, kaulų mineralizacijos neveikia.

Piktybinės ligos sukelta kaulų rezorbcija yra apibūdinama kaip per didelė kaulų rezorbcija, kurios nekompensuoja pakankama kaulų sintezė. Ibandrono rūgštis selektyviai slopina osteoklastų aktyvumą, sumažina kaulų rezorbciją, todėl sumažina skeleto reiškinį tikimybę sergant piktybine liga.

Naviko sukeltos hiperkalcemijos gydymo klininiai tyrimai

Piktybinio proceso sukeltos hiperkalcemijos klininių tyrimų metu nustatyta, kad ibandrono rūgšties slopinantis poveikis naviko sukeltai osteolizei, tiksliau, naviko sukeltai hiperkalcemijai, pasireiškia sumažėjusia kalcio koncentracija serume ir sumažėjusiu kalcio išsiskyrimu su šlapimu.

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kurių pradinė pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume po adekvačios rehidratacijos buvo ≥ 3.0 mmol/l, skiriant gydymui rekomenduojamas dozes, nustatytas toks atsako lygis su atitinkamu pasikliautiniu intervalu.

Ibandrono rūgšties dozė	% pacientų, kuriems nustatytas atsakas	90 % pasikliautinis intervalas
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Vartojant nurodytas dozes, laiko, per kurį buvo pasiekta normokalcemija, mediana buvo nuo 4 iki 7 dienų. Laiko mediana iki recidyvo (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija tapo didesnė negu 3,0 mmol/l) buvo nuo 18 iki 26 dienų.

Skeleto reiškinių profilaktikos pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, klinikiniai tyrimai

Klinikinių tyrimų metu, tiriant pacientus, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, buvo nustatytas nuo dozės priklausomas slopinamasis poveikis kaulų osteolizei, tai rodo kaulų rezorbcijos žymenys, ir nuo dozės priklausomas poveikis skeleto reiškiniams.

Skeleto reiškinių profilaktika, skiriant po 6 mg Bondronat į veną pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, buvo vertinama vieno randomizuoto placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo, trukusio 96 savaites, metu. Moterys, kurioms diagnozuotas krūties vėžys ir radiologiškai patvirtintos metastazės kauluose, atsitiktiniu būdu buvo priskirtos grupei, gavusiai placebo (158 pacientės), ir grupei, gavusiai 6 mg Bondronat (154 pacientės). Šio tyrimo rezultatai apibendrinti žemiau.

Pagrindiniai veiksmingumo kriterijai

Pagrindinis tyrimo kriterijus buvo skeleto sergamumo periodo dažnumas (SSPD). Tai buvo sudėtinis kriterijus, kurį sudarė su skeletu susijusių reiškinių (SSR) pogrupiai:

- lūžių ir gresiančių lūžių gydymas radioterapija;
- chirurginis lūžių gydymas;
- stuburo lūžiai;
- ne stuburo lūžiai.

SSPD analizė buvo koreguota atsižvelgiant į laiką. Buvo laikoma, kad vienas ar daugiau atvejų, registruotų per vieną 12 savaičių periodą, galėjo būti susiję. Todėl, atliekant analizę, pasikartojantys atvejai buvo skaičiuojami kaip vienas. Šio tyrimo metu 6 mg Bondronat į veną gydytoje grupėje reikšmingai sumažėjo SSR, išreikštų SSPD, atsižvelgiant į laiką, lyginant su placebo gavusia grupe ($p=0,004$). SSR kiekis taip pat reikšmingai sumažėjo vartojusių Bondronat 6 mg grupėje, o SSR rizika sumažėjo 40 % lyginant su placebo gavusia grupe (santykinė rizika 0,6, $p = 0,003$). Efektyvumo duomenys apibendrinti 2 lentelėje.

2 Lentelė Efektyvumo duomenys (pacientams, sergantiems krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga)

	Visi su skeletu susijusių reiškinių atvejai (SSR)		
	Placebas n=158	Bondronat 6 mg n=154	p vertė
SSPD (per paciento metus)	1,48	1,19	p=0,004
Atvejų skaičius (pacientui)	3,64	2,65	p=0,025
SSR santykinė rizika	-	0,60	p=0,003

Antriniai veiksmingumo kriterijai

Buvo gautas statistiškai patikimas kaulų skausmo vertinimo pagerėjimas vartojantiems Bondronat 6 mg į veną grupėje lyginant su placebo gavusia grupe. Skausmas buvo mažesnis už pradinį per visą tyrimą, kartu statistiškai patikimai sumažėjo analgetikų suvartojimas. Patikimai mažiau blogėjo gyvenimo kokybė Bondronat grupėje lyginant su placebo gavusiaja. Apibendrinti antrinių efektyvumo duomenų rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė Antriniai veiksmingumo duomenys (pacientams, sergantiems krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga)

	Placebas n=158	Bondronat 6 mg n=154	p vertė
Kaulų skausmas *	0,21	-0,28	p<0,001
Analgetikų suvartojimas*	0,90	0,51	p=0,083
Gyvenimo kokybė*	-45,4	-10,3	p=0,004

* Vidutinis skirtumas tarp pradinio ir paskutiniojo vertinimo.

Statistiškai patikimai sumažėjo kaulų rezorbcijos žymenų šlapime (piridinolino ir deoksipiridinolino) Bondronat vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebą gavusiąja.

Bondronat saugumo tyrimo, kuriame dalyvavo 130 metastazavusių krūties vėžiu sergančių pacienčių, metu buvo palygintos 1 valandos ir 15 minučių trukmės infuzijos. Inkstų funkcijos rodmenų skirtumų nenustatyta. Ibandrono rūgštis sukelti nepageidaujami reiškiniai po 15 minučių infuzijos buvo tokie pat, kaip ir po ilgesnės trukmės infuzijos, ir naujų saugumo duomenų vartojant 15 minučių trukmės infuziją negauta.

15 minučių trukmės infuzijos vėžiu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas <50 ml/min, netirtos.

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius)

Bondronat saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams nebuvo nustatytas. Duomenų nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po 2 valandas trukusios 2 mg, 4 mg arba 6 mg infuzijos nustatyti ibandrono rūgštis farmakokinetikos rodmenys yra proporcingi dozei.

Pasiskirstymas

Pirmą kartą sistemaiškai pavartota ibandrono rūgštis greitai jungiasi su kauliniu audiniu arba išsiskiria su šlapimu. Žmonėms nustatytas galutinis pasiskirstymo tūris yra mažiausiai 90 l, o į kaulus patenka 40-50 % cirkuliuojančios vaisto dozės. Kai susidaro gydomoji koncentracija, su žmogaus plazmos baltymais susijungia maždaug 87 % vaisto, todėl vaistų sąveika dėl išstūmimo mažai tikėtina.

Biotransformacija

Nėra duomenų, kad ibandrono rūgštis būtų metabolizuojama gyvūnų ar žmonių organizme.

Eliminacija

Nustatytų pusinės eliminacijos periodų reikšmių amplitudė buvo plati, priklausė nuo dozės ir tyrimo metodo jautrumo, bet dažniausiai nustatytas pusinės eliminacijos periodas truko 10-60 valandų. Tačiau ankstyvoji plazmos koncentracija mažėja greitai, vaisto suleidus į veną arba išgėrus didžiausios vertės sumažėja iki 10 % atitinkamai per 3 ir 8 valandas. Skiriant ibandrono rūgštį į veną kartą per 4 savaites 48 savaites metastazine kaulų liga sergantiems pacientams, sisteminė kumuliacija nenustatyta.

Bendrasis ibandrono rūgštis klirensas yra mažas, vidutinės vertės svyruoja tarp 84 - 160 ml/min. Inkstų klirensas (apie 60 ml/min sveikoms moterims po menopauzės) sudaro 50-60 % bendrojo klirenso ir yra susijęs su kreatinino klirensu. Manoma, kad skirtumas tarp bendrojo ir inkstų klirenso atspindi vaisto patekimą į kaulus.

Atrodo, kad sekrecijoje nedalyvauja žinomos rūgščių ar šarmų transporto sistemos, dalyvaujančios šalinant kitas veikliąsias medžiagas. Be to, ibandrono rūgštis neslopina daugumos žmogaus kepenų P450 izofermentų bei neindukuoja žiurkių kepenų citochromo P450 sistemos.

Ypatingųjų populiacijų farmakokinetika

Lytis

Moterų ir vyrų organizme ibandrono rūgšties biologinis prieinamumas ir farmakokinetika yra panašūs.

Rasė

Nėra duomenų apie kliniškai svarbius etninius mongolidų ir europidų rasės pacientų ibandrono rūgšties kinetikos skirtumus. Apie negridų rasės pacientus turima labai nedaug duomenų.

Pacientai, kuriems yra inkstų sutrikimas

Pacientams, kurie serga įvairaus sunkumo inkstų veiklos sutrikimu, ibandrono rūgšties ekspozicija organizme priklauso nuo kreatinino klirensu (Klkr). Tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų veiklos sutrikimas (vidutinis apskaičiuotas Klkr = 21,2 ml/min), koregavus dozę vidutinė AUC_{0-24h} padidėjo 110 %, lyginant su sveikais savanoriais. Klinikinio farmakologijos tyrimo WP18551 metu, po 6 mg vienkartinės dozės į veną (15 minučių trukmės infuzija), vidutinis AUC_{0-24} padidėjo, atitinkamai, 14 % ir 86 % pacientams, kuriems buvo nesunkus (vidutinis apskaičiuotas Klkr = 68,1 ml/min) ir vidutinio sunkumo (vidutinis apskaičiuotas Klkr = 41,2 ml/min) inkstų sutrikimas, lyginant su sveikais savanoriais (vidutinis apskaičiuotas Klkr = 120 ml/min). Vidutinis C_{max} nedidėjo pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų veiklos sutrikimas, ir padidėjo 12 % pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas (Klkr ≥ 50 ir < 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (Klkr ≥ 30 ir < 50 ml/min) ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (Klkr < 30 ml/min) bei kurie serga krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga, vaistinių preparatų skiriant skeleto reiškinį profilaktikai rekomenduojama dozė koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems yra kepenų sutrikimas (žr. 4.2 skyrių)

Nėra informacijos apie ibandrono rūgšties farmakokinetiką pacientams, kurių kepenys pažeistos. Kepenys neturi įtakos ibandrono rūgšties klirensui, nes preparatas nėra metabolizuojamas, o išsiskiria per inkstus arba patenka į kaulus. Todėl pacientams, kurių pažeistos kepenys, dozės koreguoti nereikia. Be to, kai susidaro gydomoji koncentracija, su plazmos baltymais jungiasi maždaug 87 % ibandrono rūgšties, todėl nepanašu, kad hipoproteinemija dėl sunkios kepenų ligos galėtų reikšmingai padidinti nesusijungusio preparato koncentraciją plazmoje.

Senyvi pacientai (žr. 4.2 skyrių)

Dispersinės analizės duomenimis, nenustatyta, kad amžius, kaip nepriklausomas faktorius, būtų susijęs su bet kuriuo iš tirtų farmakokinetikos rodmenų. Senstant blogėja inkstų funkcija. Tai ir yra vienintelis veiksnys, į kurį reikėtų atkreipti dėmesį (žr. skyrių apie inkstų pažeidimą).

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius)

Nėra informacijos apie Bondronat skyrimą pacientams, jaunesniems kaip 18 metų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik gyvūnams, gavusiems reikšmingai didesnę, negu rekomenduojama didžiausia žmogui, dozę, todėl šių duomenų reikšmė klinikai yra maža. Kaip ir vartojant kitus bisfosfonatus, tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta, kad inkstai yra jautriausias sisteminiams toksiniams poveikiui organas.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Galimo kancerogeniškumo pavojaus nenustatyta. Genotoksiškumo tyrimų metu nenustatyta ibandrono rūgšties poveikio genetikai.

Toksinis poveikis dauginimuisi

Tiriant žiurkes ir triušius, kuriems buvo skirta ibandrono rūgšties į veną, tiesioginio toksinio ar teratogeninio poveikio vaisiui nenustatyta. 1 mg/kg/per parą ir didesnių geriamosios ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu nustatyti poveikiai vaisingumui buvo padažnęję preimplantaciniai netekimai. 0,3 mg/kg ir 1 mg/kg per parą vartojamos į veną ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu ibandrono rūgštis sumažino spermatozoidų skaičių, 1 mg/kg per parą dozės sumažino patinėlių vaisingumą, o 1,2 mg/kg per parą dozės – patelių vaisingumą. Tiriant toksinį poveikį žiurkių dauginimuisi, nustatyta nepageidaujamų reiškinių, būdingų šios klasės vaistiniams preparatams (bisfosfonatams). Tai sumažėjęs implantacijos vietų kiekis, pasunkėjęs natūralus jaunikių atsivedimas (distocija), padažnęję vidaus organų pokyčiai (inkstų geldelių ir šlapimtakių sindromas) ir dantų anomalijos pirmos kartos palikuonims.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Acto rūgštis (99 %)
Natrio acetatas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Kad būtų išvengta galimo nesuderinamumo, Bondronat koncentratą infuziniam tirpalui reikia skiesti tik izotoniniu natrio chlorido arba 5 % gliukozės tirpalu.

Bondronat negalima maišyti su tirpalais, kuriuose yra kalcio.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai
Praskiesto: 24 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Prieš atskiedimą šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiestą tirpalą laikyti 2 – 8 °C temperatūroje (šaldytuve).

Produktą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos. Jei jis nesuvertojamas tuoj pat, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai praskiestas vaistas laikomas ne ilgiau kaip 24 val. 2 – 8 °C temperatūroje, nebent buvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Bondronat išleidžiamas pakuotėmis po 1, 5 ir 10 flakonų (6 ml tūrio I tipo stiklo flakonas, užkimštas bromobutilo gumos kamščiu). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Vaistinio preparato patekimą į aplinką būtina kiek įmanoma sumažinti.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 1996 m. birželio mėn. 25 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2006 m. birželio mėn. 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Koncentratas infuziniam tirpalui

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

Plėvele dengtos tabletės

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas užtikrina paciento atmintinės apie žandikaulio osteonekrozę įdiegimą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bondronat 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Ibandrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 2 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio acetatas, natrio chloridas, acto rūgštis ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Praskiedus vartoti infuzijos būdu į veną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Prieš atskiedimą šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Praskiestas infuzinis tirpalas stabilus 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje (šaldytuve)

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/96/012/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Bondronat 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ibandrono rūgštis
Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bondronat 50 mg plėvele dengtos tabletės
ibandrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tabletėse yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
28 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tablečių nečiulpkite, nekramtykite ir nesmulkinkite
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/96/012/009: 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/96/012/010: 84 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

bondronat 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bondronat 50 mg plėvele dengtos tabletės
ibandrono rūgštis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pr
An
Tr
Kt
Pn
Št
Sk

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bondronat 6 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ibandrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 6 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio acetatas, natrio chloridas, acto rūgštis ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas
5 flakonai
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Praskiedus vartoti infuzijos būdu į veną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Prieš atskiedimą šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Praskiestas infuzinis tirpalas stabilus 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje (šaldytuve)

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/96/012/011: 1 flakonas
EU/1/96/012/012: 5 flakonai
EU/1/96/012/013: 10 flakonų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI
DUOMENYS**

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Bondronat 6 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ibandrono rūgštis
Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bondronat 2 mg koncentratas infuziniam tirpalui ibandrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali pririekti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bondronat ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bondronat
3. Kaip vartoti Bondronat
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bondronat
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bondronat ir kam jis vartojamas

Bondronat veikioji medžiaga yra ibandrono rūgštis. Ji priklauso vaistų grupei, vadinamai bisfosfonatais.

Bondronat yra skiriamas suaugusiesiems ir Jums paskirtas, nes sergate krūties vėžiu, kuris yra išplitęs po Jūsų kaulus (tai vadinama „metastazėmis“ kauluose).

- Jis padeda apsaugoti Jūsų kaulus nuo lūžių (lūžimų)
- Jis padeda apsaugoti nuo kitų kaulų komplikacijų, kurioms reikia spindulinio arba chirurginio gydymo

Be to, Bondronat gali būti Jums paskirtas, jei Jums dėl vėžio yra padidėjusi kalcio koncentracija kraujyje.

Bondronat veikia mažindamas kalcio pasišalinimą iš kaulų. Tai padeda užkirsti kelią Jūsų kaulų silpnėjimui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bondronat

Bondronat vartoti negalima:

- jeigu yra alergija ibandrono rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų kraujyje yra ar kada nors anksčiau buvo per mažai kalcio.

Jei bet kuri iš aukščiau paminėtų būklių Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Bondronat pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bondronat injekcinį tirpalą vartojantiems pacientams, kurie sirgo vėžio liga, yra pastebėtas labai retas šalutinis poveikis, pastebėtas vaistiniam preparatui esant rinkoje, vadinamas žandikaulio osteonekroze (ŽON) (kaulo pažeidimas žandikaulyje). ŽON taip pat gali pasireikšti po gydymo nutraukimo.

Svarbu stengtis išvengti ŽON atsiradimo, nes tai yra skausminga būklė, kurią gali būti sunku gydyti. Norint sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo pavojų, yra keletas atsargumo priemonių, kurių Jums reikia imtis.

Prieš pradėdami gydytis pasakykite gydytojui ar slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu:

- turite kokių nors burnos ar dantų problemų, tokių kaip prasta dantų būklė, dantėnų liga ar planuojamas danties ištraukimas;
- kasdien nevalote dantų arba senai buvote pas odontologą;
- esate rūkalius (rūkymas gali padidinti dantų ligų pavojų);
- anksčiau buvote gydomas bisfosfonatais (jie vartojami gydyti arba užkirsti kelią kaulų ligoms);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (pavyzdžiui, prednizolono arba deksametazono);
- sergate vėžio liga.

Prieš paskirdamas gydymą Bondronat gydytojas gali Jūsų paprašyti patikrinti dantis

Gydymo metu Jūs turite palaikyti gerą burnos higieną (įskaitant ir reguliarių dantų valymą) ir reguliariai tikrintis dantis. Jeigu naudojate dantų protezus, Jūs turite juos tinkamai pritaikyti. Jeigu gydotės dantis arba rengiatės odontologinei operacijai (pvz., dantų traukimui), apie tai praneškite savo gydytojui ir pasakykite odontologui, kad esate gydomi Bondronat.

Pajutę kokių nors burnos ar dantų negalavimų, tokių kaip dantų iškritimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opelės arba išskyros, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, nes tai galėtų būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš pradėdami vartoti Bondronat:

- jeigu yra alergija bet kuriam kitam bisfosfonatui;
- jeigu Jūsų organizme yra per daug ar per mažai vitamino D, kalcio arba bet kokių mineralų;
- jeigu sergate inkstų liga;
- jeigu sergate širdies ligomis ir gydytojas rekomendavo riboti per parą suvartojamų skysčių kieki.

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti sunkios alerginės reakcijos atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Jeigu Jums pasireiškė vienas iš tokių simptomų, kaip dusulys ar sunkumas kvėpuoti, veržimo jausmas gerklėje, liežuvio patinimas, svaigulys, sąmonės netekimo jausmas, veido paraudimas ar patinimas, išbėrimas visame kūne, pykinimas ar vėmimas, nedelsdami įspėkite savo gydytoją arba slaugytoją (žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Bondronat vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Bondronat

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina dėl to, kad Bondronat gali daryti įtaką kai kurių vaistų veikimui. Be to, kai kurie kiti vaistai gali paveikti Bondronat veikimą.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jums yra švirksčiami tam tikri antibiotikai, vadinami „aminoglikozidais“, pavyzdžiui, gentamicinas. Tai būtina, nes aminoglikozidai ir Bondronat gali kartu mažinti kalcio kiekį Jūsų kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti ar žindote kūdikį, Bondronat nevartokite.

Prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes manoma, kad Bondronat gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jeigu Jūs norite vairuoti ar valdyti mechanizmus, prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju.

Bondronat flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Bondronat

Šio vaisto vartojimas

- paprastai Bondronat Jums suleis gydytojas arba kitas medicinos personalas, turintis vėžio gydymo patirties
- jis bus infuzijos būdu sulašintas Jums į veną

Kol vartojate Bondronat, gydytojas gali reguliariai tikrinti Jūsų kraują. Tokiu būdu jis patikrins, ar skiria Jums pakankamą vaisto dozę.

Kiek vaisto aš vartosiu

Gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų ligą, nustatys, kiek bus skiriama Bondronat.

Jei sergate krūties vėžiu, kuris yra išplitęs po Jūsų kaulus, tai rekomenduojama dozė yra 3 flakonai (6 mg) kas 3-4 savaites, sulašinama infuzijos būdu į veną mažiausiai per 15 minučių.

Jei Jums dėl vėžio yra padidėjusi kalcio koncentracija kraujyje, tai rekomenduojama dozė yra 1 flakonas (2 mg) ar 2 flakonai (4 mg), skiriama vieną kartą priklausomai nuo Jūsų ligos sunkumo. Vaistas turi būti sulašinamas infuzijos būdu į veną per 2 valandas. Pakartotinai gali tekti gydyti, jei negaunama pakankamo atsako arba Jūsų liga kartojasi.

Gydytojas gali koreguoti dozę ir infuzijos į veną trukmę, jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite slaugytojui arba gydytojui, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

Reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- užsitęsęs akių skausmas ir uždegimas
- naujai atsiradęs skausmas, silpnumas ar nemalonūs pojūčiai šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje. Tai gali būti ankstyvieji galimo neįprasto šlaunikaulio lūžio požymiai.

Labai reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 000 pacientų):

- skausmas ar žaizda burnoje ar žandikaulyje. Tai gali būti ankstyvieji sunkios žandikaulio ligos (nekrozės (žuvusio kaulinio audinio) žandikaulyje požymiai
- jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) yra ausų infekcija, pasitarkite su savo gydytoju. Tai galėtų būti ausyje esančių kaulų pažaidos požymiai
- niežėjimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas su apsunkintu kvėpavimu. Gali būti, kad Jums pasireiškė sunki potencialiai pavojinga gyvybei alerginė reakcija į vaistą (žr. 2 skyrių)
- sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- astmos priepuolis

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Dažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 pacientų):

- į gripą panašūs simptomai, tokie kaip karščiavimas, drebulys ir šaltkrėtis, diskomforto jausmas, nuovargis, kaulų skausmas bei raumenų ir sąnarių diegliai. Šie simptomai paprastai išnyksta per kelias valandas ar dienas. Jeigu bet kuris iš poveikių tampa varginantis arba tęsiasi ilgiau negu keletą parų, pasitarite su slaugytoju ar gydytoju
- kūno temperatūros padidėjimas
- skrandžio ar pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas ar viduriavimas (laisvi viduriai)
- mažas kalcio ar fosfatų kiekis kraujyje
- kraujo tyrimų, tokių kaip GGT ar kreatinino, rezultatų pokyčiai,
- širdies ritmo sutrikimai, vadinami „pluošto šakos blokada“
- raumenų ar kaulų skausmas
- galvos skausmas, svaigimo ar silpnumo jausmas
- troškulys, gerklės skausmas, skonio pokyčiai
- ištinusios kojos ar pėdos
- sąnarių skausmas, artritas ar kiti sąnarių sutrikimai
- jūsus prieskydinės liaukos sutrikimai
- kraujosruvos
- infekcijos
- jūsus akių sutrikimas, vadinamas katarakta
- odos problemos
- dantų sutrikimai

Nedažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 pacientų):

- drebulys ar šaltkrėtis
- per žema jūsus kūno temperatūra (hipotermija)
- būklė, veikianti jūsus smegenų kraujagysles, vadinama „galvos smegenų kraujotakos sutrikimu“ (insultas ar kraujavimas smegenyse)
- širdies ir kraujo apytakos sistemos sutrikimai (įskaitant širdies plakimą, širdies priepuolius, hipertenziją (aukštą kraujo spaudimą) ir venų išsiplėtimą)
- jūsus kraujo ląstelių pakitimai (anemija)
- didelis šarminės fosfatazės kiekis jūsus kraujyje
- skysčių kaupimasis ir patinimas (“limfoedema”)
- skysčiai jūsus plaučiuose
- skrandžio sutrikimai, tokie, kaip gastroenteritas ar gastritas
- akmenys tulžyje
- skysčių (šlapimo) išsiskyrimo sutrikimai, cistitas (šlapimo pūslės uždegimas)
- migrena
- nerviniai skausmai, nervų šaknelių pakenkimai
- kurtumas
- padidėjęs jautrumas garsui, skoniui, lytėjimui ar kvapams
- apsunkintas rijimas
- burnos gleivinės opos, išbrinkusios lūpos (cheilitas), pienligė burnoje
- niežulys ar perštėjimas odos burnos srityje
- skausmas dubenyje, makšties išskyros, niežulys ar skausmas
- odos auglys, vadinamas “nepiktybinė odos neoplazma”
- atminties sutrikimai
- miego sutrikimai, nerimo jausmas, emocinis nestabilumas ir nuotaikos svyravimai
- odos bėrimas
- plaukų slinkimas
- injekcijos vietos skausmas ar pažeidimas
- kūno svorio sumažėjimas

- inksto cista (skysčių užpildytas maišelis inkste)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bondronat

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje
- Ant dėžutės ir etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos
- Praskiestas infuzinis tirpalas išlieka stabilus 24 valandas, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje (šaldytuve)
- Jeigu tirpalas yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bondronat sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibandrono rūgštis. Viename flakone, t.y. 2 ml koncentrato infuziniam tirpalui, yra 2 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu)
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, acto rūgštis, natrio acetatas ir injekcinis vanduo

Bondronat išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bondronat yra bespalvis, skaidrus tirpalas. Bondronat tiekiamas pakuotėmis po 1 flakoną (2 ml tūrio I tipo stiklo flakonas, užkimštas bromobutilo gumos kamščiu).

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Dozavimas skeleto komplikacijų profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose

Rekomenduojama dozė skeleto komplikacijų profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, yra 6 mg į veną kas 3-4 savaites. Dozė turi būti sulašinama mažiausiai per 15 minučių.

Pacientai, kurių pažeisti inkstai

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas (KLkr ≥ 50 ir < 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (KLkr ≥ 30 ir < 50 ml/min) ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (KLkr < 30 ml/min) bei kurie serga krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga, vaistinių preparatų skiriant skeleto reiškinių profilaktikai reikia laikytis šių dozavimo rekomendacijų:

Kreatinino klirensas (ml/min)	Dozė	Infuzinio tirpalo kiekis ¹ ir trukmė ²
≥ 50 Klkr < 80	6 mg (6 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	100 ml per 15 minučių
≥ 30 Klkr < 50	4 mg (4 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	500 ml per 1 valandą
< 30	2 mg (2 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	500 ml per 1 valandą

¹ 0,9 % natrio chlorido tirpalas ar 5 % gliukozės tirpalas

² Vartojama kas 3-4 savaites 0,9 % natrio chlorido tirpalas ar 5 % gliukozės tirpalas

15 minučių trukmės infuzijos vėžiu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min netirtos.

Dozavimas naviko sukeltai hiperkalcemijai

Bondronat paprastai gydoma lignoninėje. Dozę nustato gydytojas, atsižvelgdamas į toliau išvardytus veiksnius.

Prieš pradėdant gydyti Bondronat, pacientui reikia skirti adekvačią rehidrataciją 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu. Reiktų atsižvelgti į hiperkalcemijos sunkumą ir į naviko tipą. Daugumai pacientų, kuriems nustatyta sunki hiperkalcemija (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume* ≥ 3 mmol/l ar ≥ 12 mg/100 ml), adekvati vienkartinė dozė yra 4 mg. Pacientams, kuriems nustatyta vidutinio laipsnio hiperkalcemija (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume < 3 mmol/l ar < 12 mg/100 ml), efektyvi dozė yra 2 mg. Didžiausia klinikiniuose tyrimuose vartota dozė buvo 6 mg, bet ji papildomai efektyvumo nedidino.

* Pastaba. Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume yra apskaičiuojama taikant tokias formules:

Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume (mmol/l) = Kalcio koncentracija serume (mmol/l) - [0,02 x albuminas (g/l)] + 0,8

Ar

Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume (mmol/100 ml) = Kalcio koncentracija serume (mg/100 ml) + 0,8 x [4 - albuminas (g/100 ml)]

Norėdami perskaičiuoti pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume iš mmol/l į mg/100 ml, ją dauginkite iš 4.

Dažniausiai padidėjusi kalcio koncentracija serume gali būti sumažinta iki normalaus lygio per 7 dienas. Laiko mediana iki recidyvo (kai pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume vėl

viršija 3 mmol/l) buvo 18 - 19 dienų, vartojant 2 mg ir 4 mg dozes. Laiko mediana iki recidyvo, vartojant 6 mg dozę, buvo 26 dienos.

Skyrimo metodas ir būdas

Bondronat koncentrato infuziniam tirpalui turėtų būti skiriama intravenine infuzija.

Tam tikslui flakono turinį reikia paruošti taip:

- Skeleto reiškinių profilaktikai krūties vėžiu su metastazėmis kauluose sergantiems pacientams - sušvirkšti į 100 ml izotoninio natrio chlorido ar 100 ml 5 % dekstrozės tirpalo ir, sulašinti mažiausiai per 15 minučių. Taip pat žiūrėti aukščiau pateiktas dozavimo rekomendacijas pacientams, kurie serga inkstų sutrikimu.
- Naviko sukeltai hiperkalcemijai gydyti - sušvirkšti į 500 ml izotoninio natrio chlorido ar 500 ml 5 % dekstrozės tirpalo ir sulašinti per 2 valandas.

Pastaba:

Kad būtų išvengta galimo vaistų nesuderinamumo, Bondronat koncentratas infuziniam tirpalui turėtų būti skiedžiamas tik izotoniniu natrio chlorido ar 5 % dekstrozės tirpalu. Kalcio turinčių tirpalų nereikėtų maišyti su Bondronat koncentratu infuziniam tirpalui.

Praskiesti tirpalai skirti vienkartiniam vartojimui. Galima vartoti tik skaidrius tirpalus be dalelių.

Rekomenduojama praskiestą produktą suvartoti nedelsiant (žr. šio pakuotės lapelio 5 skyrių „Kaip laikyti Bondronat“).

Bondronat koncentrato infuziniam tirpalui turėtų būti skiriama intravenine infuzija.

Reikia imtis atsargumo priemonių, kad Bondronat koncentratas infuziniam tirpalui nebūtų suleistas į arteriją arba šalia venos, nes tai gali sukelti audinių pažeidimą.

Vartojimo dažnumas

Naviko sukeltai hiperkalcemijai gydyti paprastai skiriama viena Bondronat koncentrato infuziniam tirpalui dozė.

Skeleto reiškinių profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, Bondronat infuziją reikia kartoti kas 3-4 savaites.

Gydymo trukmė

Nedideliam skaičiui (50) pacientų buvo skirta antroji infuzija hiperkalcemijai gydyti. Pakartotinai gydyti gali tekti, jei hiperkalcemija kartojasi arba negaunama pakankamo efekto.

Pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, Bondronat infuziją reikia kartoti kas 3-4 savaites. Klinikinių tyrimų metu gydymo kursas buvo tęsiamas iki 96 savaičių.

Jei Jums buvo suleista didesnė negu rekomenduojama Bondronat dozė

Ūminio apsinuodijimo Bondronat koncentratu infuziniam tirpalui patirties iki šiol nėra. Iki klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad didelių dozių sukelti toksiniai reiškiniai pirmiausia pažeidžia kepenis ir inkstus, todėl šių organų funkcija turi būti stebima.

Kliniškai reikšminga hipokalcemija turėtų būti koreguojama injekuojant į veną kalcio gliukonato.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bondronat 50 mg plėvele dengtos tabletės ibandrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bondronat ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bondronat
3. Kaip vartoti Bondronat
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bondronat
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bondronat ir kam jis vartojamas

Bondronat veikioji medžiaga yra ibandrono rūgštis. Ji priklauso vaistų grupei, vadinamai bisfosfonatais.

Bondronat yra skiriamas suaugusiesiems ir Jums paskirtas, nes sergate krūties vėžiu, kuris yra išplitęs po Jūsų kaulus (tai vadinama „metastazėmis“ kauluose).

- Jis padeda apsaugoti Jūsų kaulus nuo lūžių (lūžimų)
- Jis padeda apsaugoti nuo kitų kaulų komplikacijų, kurioms reikia spindulinio arba chirurginio gydymo

Bondronat veikia mažindamas kalcio pasišalinimą iš kaulų. Tai padeda užkirsti kelią Jūsų kaulų silpnėjimui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bondronat

Bondronat vartoti negalima:

- jeigu Jums yra alergija ibandrono rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei Bondronat medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra tam tikrų stemplės sutrikimų, pavyzdžiui, susiaurėjimas ar sunku ryti;
- jeigu Jūs negalite pastovėti ar tiesiai pasėdėti mažiausiai valandą (60 minučių) laiko;
- jeigu Jūsų kraujyje yra ar kada nors anksčiau buvo per mažai kalcio.

Jei bet kuri iš aukščiau paminėtų būklių Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Bondronat pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bondronat injekcinį tirpalą vartojantiems pacientams, kurie sirgo vėžio liga, yra pastebėtas labai retas šalutinis poveikis, vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, vadinamas žandikaulio osteonekroze (ŽON) (kaulo pažeida žandikaulyje). ŽON taip pat gali pasireikšti po gydymo nutraukimo.

Svarbu stengtis išvengti ŽON atsiradimo, nes tai yra skausminga būklė, kurią gali būti sunku gydyti. Norint sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo pavojų, yra keletas atsargumo priemonių, kurių Jums reikia imtis.

Prieš pradėdami gydytis pasakykite gydytojui ar slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu:

- turite kokių nors burnos ar dantų problemų, tokių kaip prasta dantų būklė, dantenų liga ar planuojamas danties ištraukimas;
- kasdien nevalote dantų arba senai buvote pas odontologą;
- esate rūkalius (rūkymas gali padidinti dantų ligų pavojų);
- anksčiau buvote gydomas bisfosfonatais (jie vartojami gydyti arba užkirsti kelią kaulų ligoms);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (pavyzdžiui, prednizolono arba deksametazono);
- sergate vėžio liga.

Prieš paskirdamas gydymą Bondronat gydytojas turi Jūsų paprašyti atlikti dantų pasitikrinimą.

Gydymo metu Jūs turite palaikyti gerą burnos higieną (įskaitant ir reguliarių dantų valymą) ir reguliariai tikrintis dantis. Jeigu naudojate dantų protezus, Jūs turite juos tinkamai pritaikyti. Jeigu gydotės dantis arba rengiatės odontologinei operacijai (pvz., dantų traukimui), apie tai praneškite savo gydytojui ir pasakykite odontologui, kad esate gydomi Bondronat.

Pajutę kokių nors burnos ar dantų negalavimų, tokių kaip dantų iškritimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opelės arba išskyros, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, nes tai galėtų būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Bondronat:

- jeigu yra alergija bet kuriam kitam bisfosfonatui;
- Jūs turite bet kokių rijimo ar virškinimo sutrikimų;
- jeigu Jūsų organizme yra per daug ar per mažai vitamino D arba bet kokių mineralų;
- jeigu sergate inkstų liga.

Gali pasireikšti stemplės (burną su skrandžiu jungiančio organo) dirginimas, uždegimas ar išopėjimas, dažnai pasižymintys tokiais simptomais kaip stiprus skausmas krūtinėje, stiprus skausmas ryjant maistą ir (arba) geriant, stiprus pykinimas ar vėmimas, ypač jeigu Jūs neužgeriate tabletės pilna stikline geriamojo vandens ir (arba) jeigu Jūs atsigulate nepraėjus vienai valandai po Bondronat tabletės nurijimo. Jei pajusite šiuos simptomus, daugiau nebevertokite Bondronat ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 3 ir 4 skyrius).

Vaikams ir paaugliams

Bondronat jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Bondronat

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina dėl to, kad Bondronat gali daryti įtaką kai kurių vaistų veikimui. Be to, kai kurie kiti vaistai gali paveikti Bondronat veikimą.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių preparatų:

- maisto papildus, kurių sudėtyje yra kalcio, magnio, geležies ar aliuminio;
- acetilsalicilo rūgštį ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, vadinamus NVNU, tokius kaip acetilsalicilo rūgštis, ibuprofenas ar naproksenas. Tai svarbu dėl to, kad NVNU ir Bondronat gali dirginti skrandį ir žarnyną;
- Jums yra švirkščiami tam tikri antibiotikai, vadinami „aminoglikozidais“, pavyzdžiui, gentamicinas. Tai svarbu dėl to, kad aminoglikozidai ir Bondronat gali kartu mažinti kalcio kiekį Jūsų kraujyje.

Vartojant skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus, tokius kaip cimetidinas ar ranitidinas, Bondronat poveikis gali šiek tiek sustiprėti.

Bondronat vartojimas su maistu ir gėrimais

Nevartokite Bondronat kartu su maistu ar gėrimais, išskyrus vandenį, nes tokiu atveju Bondronat veiksmingumas sumažėtų (žr. 3 skyrių).

Mažiausiai šešias valandas prieš Bondronat tabletės vartojimą nieko nevalgykite bei negerkite skysčių, kitų vaistų ar maisto papildų (pvz., produktų, kuriuose yra kalcio (pieno), aliuminio, magnio ar geležies), išskyrus vandenį. Išgėrę tabletę palaukite bent 30 minučių. Tada jau galite pavalgyti, atsigerti bei išgerti kitus vaistus ar maisto papildus (žr. 3 skyrių).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti ar žindote kūdikį, Bondronat nevartokite. Prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes manoma, kad Bonviva gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jeigu Jūs norite vairuoti ar valdyti mechanizmus, prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju.

Bondronat sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate ar nevirškinate kokių nors rūšių cukraus (pvz., jeigu Jums yra galaktozės netolerancija, *Lapp* laktazės stoka arba gliukozės-galaktozės absorbcijos sutrikimas), prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju.

3. Kaip vartoti Bondronat

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tabletę išgerkite praėjus bent 6 valandoms po to, kai jūs paskutinį kartą ką nors valgėte ar gėrėte skysčių, vaistų ar maisto papildų, išskyrus vandenį. Tabletės neužsigerkite vandeniui, kuriame yra daug kalcio. Jeigu manote, kad vandentiekio vandenyje yra daug kalcio (kietas vanduo), patartina užsigerti mažos mineralizacijos buteliuose išpilstytu vandeniui.

Kol vartojate Bondronat, gydytojas gali reguliariai tikrinti Jūsų kraują. Tokiu būdu jis patikrins, ar skiria Jums pakankamą vaisto dozę.

Šio vaisto vartojimas

Bondronat būtinai vartokite tinkamu laiku ir teisingu būdu. Tai yra svarbu, nes vaistas gali sukelti stemplės sudirginimą, uždegimą ar išopėjimą.

Jūs galite padėti užkirsti kelią šiam poveikiui laikydamiesi žemiau išvardintų nurodymų:

- Tabletę išgerkite ryte vos tik atsikėlę, dar nevalgę, negėrę ir nevartoję jokių vaistų ar maisto papildų tą dieną
- Užgerkite pilna stikline vandens (apie 200 ml). Tabletės užgerti negalima jokių kitų gėrimų, tiksliai vandeniui
- Tabletę nurykite nepažeistą. Jos nekramtykite, nečiulpkite, nesmulkinkite ir neleiskite jai ištirpti burnoje
- Išgėrę tabletę, palaukite bent 30 minučių. Tik po to galite pradėti valgyti, gerti ar vartoti kitus vaistus ar maisto papildus

- Turite būti vertikaliajame padėtyje (sėdėti ar stovėti) gerdami Bondronat tabletę ir dar vieną valandą (60 minučių) po to. Jei to nedarysite, dalis vaisto gali patekti atgal į stemplę

Kiek vaisto vartoti

Įprasta Bondronat dozė yra viena tabletė kiekvieną dieną. Jeigu Jūsų inkstų veikla yra vidutiniškai sutrikusi, gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos tabletės kas antrą dieną. Jeigu sergate sunkia inkstų liga, gydytojas gali sumažinti dozę iki vienos tabletės per savaitę.

Ką daryti pavartojus per didelę Bondronat dozę?

Jei išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į ligoninę. Prieš tai išgerkite pilną stiklinę pieno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Nebandykite patys sau sukelti vėmimo. Nesigulkite.

Pamiršus pavartoti Bondronat

Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jeigu geriate tabletes kiekvieną dieną, praleistos tabletės visai nevertokite. Kitą dieną vaistą vartokite, kaip esate įpratę. Jeigu tabletes geriate kas antrą dieną arba vieną kartą per savaitę, klauskite gydytojo ar vaistininko patarimo.

Nustojus vartoti Bondronat

Bondronat vartokite tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas. Tai svarbu, nes vaistas veikia tik tada, kai jis yra vartojamas nuolat.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite slaugytojui arba gydytojui, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

Dažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 pacientų):

- pykinimas, rėmens graužimas ir diskomfortas ryjant (stemplės uždegimas)

Nedažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 pacientų):

- stiprus skrandžio skausmas. Tai gali būti viršutinės žarnos dalies (dvylikapirštės žarnos) opos, kuri kraujuoja, požymis arba to, kad jūsų skrandis yra paveiktas uždegimo (gastritas), požymis

Reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- užsitęsęs akių skausmas ir uždegimas
- naujai atsiradęs skausmas, silpnumas ar nemalonūs pojūčiai šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje. Tai gali būti ankstyvieji galimo neįprasto šlaunikaulio lūžio požymiai.

Labai reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 000 pacientų):

- skausmas ar žaizda burnoje ar žandikaulyje. Tai gali būti ankstyvieji sunkios žandikaulio ligos (nekrozės – žuvusio kaulinio audinio žandikaulyje) požymiai
- jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) yra ausų infekcija, pasitarkite su savo gydytoju. Tai galėtų būti ausyje esančių kaulų pažaidos požymiai
- niežėjimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas su apsunkintu kvėpavimu. Gali būti, kad Jums pasireiškė sunki potencialiai pavojinga gyvybei alerginė reakcija į vaistą
- sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- astmos priepuolis

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Dažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 pacientų):

- skrandžio skausmas, nevirškinimas
- sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje
- silpnumas

Nedažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 pacientų):

- skausmas krūtinėje
- odos niežėjimas ir dilgčiojimas (parestezija)
- simptomai, panašūs į gripą, bendrai bloga savijauta ar skausmas
- išdžiūvusi burna, keistas skonis jūsų burnoje ar sunkus rijimas
- anemija (kraujo liga)
- aukštas šlapalo kiekis ar didelis paratireoidinių hormonų kiekis jūsų kraujyje

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bondronat

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje
- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bondronat sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibandrono rūgštis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu)

Pagalbinės medžiagos yra:

- tabletės branduolys: laktozės monohidratas, povidonas, mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, išgryninta stearino rūgštis, koloidinis bevandenis silicio dioksidas
- tabletės dangalas: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), talkas, makrogolis 6000

Bondronat išvaizda ir kiekis pakuotėje

Baltos arba beveik baltos pailgos plėvele dengtos tabletės, su įspaudu L2/IT. Jos tiekiamos pakuotėse po 28 ir 84 tabletes. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir Gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas m.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bondronat 6 mg koncentratas infuziniam tirpalui ibandrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prirėikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bondronat ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bondronat
3. Kaip vartoti Bondronat
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bondronat
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bondronat ir kam jis vartojamas

Bondronat veikioji medžiaga yra ibandrono rūgštis. Ji priklauso vaistų grupei, vadinamai bisfosfonatais.

Bondronat yra skiriamas suaugusiesiems ir Jums paskirtas, nes sergate krūties vėžiu, kuris yra išplitęs po Jūsų kaulus (tai vadinama „metastazėmis“ kauluose).

- Jis padeda apsaugoti Jūsų kaulus nuo lūžių (lūžimų)
- Jis padeda apsaugoti nuo kitų kaulų komplikacijų, kurioms reikia spindulinio arba chirurginio gydymo

Be to, Bondronat gali būti Jums paskirtas, jei Jums dėl vėžio yra padidėjusi kalcio koncentracija kraujyje.

Bondronat veikia mažindamas kalcio pasišalinimą iš kaulų. Tai padeda užkirsti kelią Jūsų kaulų silpnėjimui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bondronat

Bondronat vartoti negalima:

- jeigu yra alergija ibandrono rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų kraujyje yra ar kada nors anksčiau buvo per mažai kalcio.

Jei bet kuri iš aukščiau paminėtų būklių Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Bondronat pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės,

Bondronat injekcinį tirpalą vartojantiems pacientams, kurie sirgo vėžio liga, yra pastebėtas labai retas šalutinis poveikis, vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, vadinamas žandikaulio osteonekroze (ŽON) (kaulo pažaida žandikaulyje). ŽON taip pat gali pasireikšti po gydymo nutraukimo.

Svarbu stengtis išvengti ŽON atsiradimo, nes tai yra skausminga būklė, kurią gali būti sunku gydyti. Norint sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo pavojų, yra keletas atsargumo priemonių, kurių Jums reikia imtis.

Prieš pradėdami gydytis pasakykite gydytojui ar slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu:

- turite kokių nors burnos ar dantų problemų, tokių kaip prasta dantų būklė, dantėnų liga ar planuojamas danties ištraukimas;
- kasdien nevalote dantų arba senai buvote pas odontologą;
- esate rūkalius (rūkymas gali padidinti dantų ligų pavojų);
- anksčiau buvote gydomas bisfosfonatais (jie vartojami gydyti arba užkirsti kelią kaulų ligoms);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (pavyzdžiui, prednizolono arba deksametazono);
- sergate vėžio liga.

Prieš paskirdamas gydymą Bondronat gydytojas gali Jūsų paprašyti pasitikrinti dantis.

Gydymo metu Jūs turite palaikyti gerą burnos higieną (įskaitant ir reguliarių dantų valymą) ir reguliariai tikrintis dantis. Jeigu naudojate dantų protezus, Jūs turite juos tinkamai pritaikyti. Jeigu gydotės dantis arba rengiatės odontologinei operacijai (pvz., dantų traukimui), apie tai praneškite savo gydytojui ir pasakykite odontologui, kad esate gydomi Bondronat.

Pajutę kokių nors burnos ar dantų negalavimų, tokių kaip dantų iškritimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opelės arba išskyros, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, nes tai galėtų būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš pradėdami vartoti Bondronat:

- jeigu yra alergija bet kuriam kitam bisfosfonatui;
- jeigu Jūsų organizme yra per daug ar per mažai vitamino D, kalcio arba bet kokių mineralų;
- jeigu sergate inkstų liga;
- jeigu sergate širdies ligomis ir gydytojas rekomendavo riboti per parą suvartojamų skysčių kiekį.

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti sunkios alerginės reakcijos atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Jeigu Jums pasireiškė vienas iš tokių simptomų, kaip dusulys ar sunkumas kvėpuoti, veržimo jausmas gerklėje, liežuvio patinimas, svaigulys, sąmonės netekimo jausmas, veido paraudimas ar patinimas, išbėrimas visame kūne, pykinimas ar vėmimas, nedelsdami įspėkite savo gydytoją arba slaugytoją (žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Bondronat vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Bondronat

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina dėl to, kad Bondronat gali daryti įtaką kai kurių vaistų veikimui. Be to, kai kurie kiti vaistai gali paveikti Bondronat veikimą.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jums yra švirksčiami tam tikri antibiotikai, vadinami „aminoglikozidais“, pavyzdžiui, gentamicinas. Tai būtina, nes aminoglikozidai ir Bondronat gali kartu mažinti kalcio kiekį Jūsų kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti ar žindote kūdikį, Bondronat nevartokite.

Prieš vartodama šį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes manoma, kad Bonviva gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jeigu Jūs norite vairuoti ar valdyti mechanizmus, prieš tai darydami pasitarkite su savo gydytoju.

Bondronat flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Bondronat

Šio vaisto vartojimas

- Paprastai Bondronat Jums suleis gydytojas arba kitas medicinos personalas, turintis vėžio gydymo patirties.
 - Jis bus infuzijos būdu sulašintas Jums į veną
- Kol vartojate Bondronat, gydytojas gali reguliariai tikrinti Jūsų kraują. Tokiu būdu jis patikrins, ar skiria Jums pakankamą vaisto dozę.

Kiek vaisto aš vartosiu

Gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų ligą, nustatys, kiek bus skiriama Bondronat. Jei sergate krūties vėžiu, kuris yra išplitęs po Jūsų kaulus, tai rekomenduojama dozė yra 1 flakonas (6 mg) kas 3-4 savaites, sulašinama infuzijos būdu į veną mažiausiai per 15 minučių.

Jei Jums dėl vėžio yra padidėjusi kalcio koncentracija kraujyje, tai rekomenduojama dozė yra 2 mg ar 4 mg, skiriami vieną kartą priklausomai nuo Jūsų ligos sunkumo.

Vaistas turi būti sulašinamas infuzijos būdu į veną per 2 valandas. Pakartotinai gali tekti gydyti, jei negaunama pakankamo atsako arba Jūsų liga kartojasi.

Gydytojas gali koreguoti dozę ir infuzijos į veną trukmę, jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite slaugytojui arba gydytojui, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

Reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- užsitęsęs akių skausmas ir uždegimas
 - naujai atsiradęs skausmas, silpnumas ar nemalonus pojūtis šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje.
- Tai gali būti ankstyvieji galimo neįprasto šlaunikaulio lūžio požymiai

Labai reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 000 pacientų):

- skausmas ar žaizda burnoje ar žandikaulyje. Tai gali būti ankstyvieji sunkios žandikaulio ligos (nekrozės – žuvusio kaulinio audinio žandikaulyje) požymiai
- jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) yra ausų infekcija, pasitarkite su savo gydytoju. Tai galėtų būti ausyje esančių kaulų pažaidos požymiai
- niežėjimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas su apsunkintu kvėpavimu. Gali būti, kad Jums pasireiškė sunki potencialiai pavojinga gyvybei alerginė reakcija į vaistą (žr. 2 skyrių)
- sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- astmos priepuolis

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Dažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 pacientų):

- į gripą panašūs simptomai, tokie kaip karščiavimas, drebulys ir šaltkrėtis, diskomforto jausmas, nuovargis, kaulų skausmas bei raumenų ir sąnarių diegliai. Šie simptomai paprastai išnyksta per

kelias valandas ar dienas. Jeigu bet kuris iš poveikių tampa varginantis arba tęsiasi ilgiau negu keletą parų, pasitarite su slaugytoju ar gydytoju

- kūno temperatūros padidėjimas
- skrandžio ar pilvo skausmas, nevirškinimas, pykinimas, vėmimas ar viduriavimas (laisvi viduriai)
- mažas kalcio ar fosfatų kiekis kraujyje
- kraujo tyrimų, tokių kaip GGT ar kreatinino, rezultatų pokyčiai
- širdies ritmo sutrikimai, vadinami „pluošto šakos blokada“
- jūsus kaulų ar raumenų skausmas
- galvos skausmas, svaigimo ar silpnumo jausmas
- troškulys, gerklės skausmas, skonio pokyčiai
- ištinusios kojos ar pėdos
- sąnarių skausmas, artritas ar kiti sąnarių sutrikimai
- jūsus prieskydinės liaukos sutrikimai
- kraujosruvos
- infekcijos
- jūsus akių sutrikimas, vadinamas katarakta
- odos sutrikimas
- dantų sutrikimai

Nedažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 pacientų):

- drebulys ar šaltkrėtis
- per žema jūsus kūno temperatūra (hipotermija)
- būklė, veikianti jūsus smegenų kraujagysles, vadinama „galvos smegenų kraujotakos sutrikimu“ (krešulys ar kraujavimas smegenyse)
- širdies ir kraujo apytakos sistemos sutrikimai (įskaitant širdies plakimą, širdies priepuolius, hipertenziją (aukštą kraujo spaudimą) ir venų išsiplėtimą)
- jūsus kraujo ląstelių pakitimai (anemija)
- didelis šarminės fosfazės kiekis jūsus kraujyje
- skysčių kaupimasis ir patinimas (“limfoedema”)
- skysčiai jūsus plaučiuose
- skrandžio sutrikimai, tokie, kaip gastroenteritas ar gastritas
- akmenys tulžyje
- skysčių (šlapimo) išsiskyrimo sutrikimai, cistitas (šlapimo pūslės uždegimas)
- migrena
- nerviniai skausmai, nervų šaknelių pakenkimas
- kurtumas
- padidėjęs jautrumas garsui, skoniui, lytėjimui ar kvapams
- apsunkintas rijimas
- burnos gleivinės opos, išbrinkusios lūpos (cheilitas), pienligė burnoje
- niežulys ar perštėjimas odos burnos srityje
- skausmas dubenyje, makšties išskyros, niežulys ar skausmas
- odos auglys, vadinamas “nepiktybinė odos neoplazma”
- atminties sutrikimas
- miego sutrikimas, nerimo jausmas, emocinis nestabilumas ir nuotaikos svyravimas
- odos bėrimas
- plaukų slinkimas
- injekcijos vietos skausmas ar pažeidimas
- kūno svorio sumažėjimas
- inksto cista (skysčių užpildytas maišelis inkste)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai

naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bondronat

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje
- Ant dėžutės ir etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos
- Praskiestas infuzinis tirpalas išlieka stabilus 24 valandas, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje (šaldytuve)
- Jeigu tirpalas yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, šio vaisto vartoti negalima

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bondronat sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibandrono rūgštis. Viename flakone, t.y. 6 ml koncentrato infuziniam tirpalui, yra 6 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu)
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, acto rūgštis, natrio acetatas ir injekcinis vanduo

Bondronat išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bondronat yra bespalvis, skaidrus tirpalas. Bondronat tiekiamas pakuotėse po 1, 5 ar 10 flakonų (6 ml tūrio I tipo stiklo flakonas, užkimštas bromobutilo gumos kamščiu). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Dozavimas skeleto komplikacijų profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose

Rekomenduojama dozė skeleto komplikacijų profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, yra 6 mg į veną kas 3-4 savaites. Dozė turi būti sulašinama mažiausiai per 15 minučių.

Pacientai, kurių pažeisti inkstai

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas (KLkr ≥ 50 ir < 80 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas (KLkr ≥ 30 ir < 50 ml/min) ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas (KLkr < 30 ml/min) bei kurie serga krūties vėžiu ir metastazine kaulų liga, vaistinių preparatų skiriant skeleto reiškinių profilaktikai reikia laikytis šių dozavimo rekomendacijų:

Kreatinino klirensas (ml/min)	Dozė	Infuzinio tirpalo kiekis ¹ ir trukmė ²
≥ 50 KLkr < 80	6 mg (6 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	100 ml per 15 minučių
≥ 30 KLkr < 50	4 mg (4 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	500 ml per 1 valandą
< 30	2 mg (2 ml koncentrato infuziniam tirpalui)	500 ml per 1 valandą

¹ 0,9 % natrio chlorido tirpalas ar 5 % gliukozės tirpalas

² Vartojama kas 3-4 savaites

15 minučių trukmės infuzijos vėžiu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min netirtos.

Dozavimas naviko sukeltai hiperkalcemijai gydyti

Bondronat paprastai gydoma lignoninėje. Dozė nustato gydytojas, atsižvelgdamas į toliau išvardytus veiksnius.

Prieš pradėdant gydyti Bondronat, pacientui reikia skirti adekvačią rehidrataciją 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu. Reiktų atsižvelgti į hiperkalcemijos sunkumą ir į naviko tipą. Daugumai pacientų, kuriems nustatyta sunki hiperkalcemija (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume* ≥ 3 mmol/l ar ≥ 12 mg/100 ml), adekvati vienkartinė dozė yra 4 mg. Pacientams, kuriems nustatyta vidutinio laipsnio hiperkalcemija (pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume < 3 mmol/l ar < 12 mg/100 ml), efektyvi dozė yra 2 mg. Didžiausia klinikiniuose tyrimuose vartota dozė buvo 6 mg, bet ji papildomai efektyvumo nedidino.

* Pastaba. Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume yra apskaičiuojama taikant tokias formules:

Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume (mmol/l) = Kalcio koncentracija serume (mmol/l) - $[0,02 \times$ albuminas (g/l)] + 0,8

Ar

Pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume (mmol/100 ml) = Kalcio koncentracija serume (mg/100 ml) + 0,8 x [4 - albuminas (g/100 ml)]

Norėdami perskaičiuoti pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume iš mmol/l į mg/100 ml, ją dauginkite iš 4.

Dažniausiai padidėjusi kalcio koncentracija serume gali būti sumažinta iki normalaus lygio per 7 dienas. Laiko mediana iki recidyvo (kai pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume vėl viršija 3 mmol/l) buvo 18 - 19 dienų, vartojant 2 mg ir 4 mg dozes. Laiko mediana iki recidyvo, vartojant 6 mg dozę, buvo 26 dienos.

Skyrimo metodas ir būdas

Bondronat koncentrato infuziniam tirpalui turėtų būti skiriama intravenine infuzija.

Tam tikslui flakono turinį reikia paruošti taip:

- Skeleto reiškinių profilaktikai krūties vėžiu su metastazėmis kauluose sergantiems pacientams - sušvirkšti į 100 ml izotoninio natrio chlorido ar 100 ml 5 % dekstrozės tirpalo ir sulašinti mažiausiai per 15 minučių. Taip pat žiūrėti aukščiau pateiktas dozavimo rekomendacijas pacientams, kurie serga inkstų sutrikimu.
- Naviko sukeltai hiperkalcemijai gydyti - sušvirkšti į 500 ml izotoninio natrio chlorido ar 500 ml 5 % dekstrozės tirpalo ir sulašinti per 2 valandas.

Pastaba:

Kad būtų išvengta galimo vaistų nesuderinamumo, Bondronat koncentratas infuziniam tirpalui turėtų būti skiedžiamas tik izotoniniu natrio chlorido ar 5 % dekstrozės tirpalu. Kalcio turinčių tirpalų nereikėtų maišyti su Bondronat koncentratu infuziniam tirpalui.

Praskiesti tirpalai skirti vienkartiniam vartojimui. Galima vartoti tik skaidrius tirpalus be dalelių.

Rekomenduojama praskiestą preparatą suvartoti nedelsiant (žr. šio lapelio 5 skyrių „Kaip laikyti Bondronat“).

Bondronat koncentrato infuziniam tirpalui turėtų būti skiriama intravenine infuzija.

Reikia imtis atsargumo priemonių, kad Bondronat koncentratas infuziniam tirpalui nebūtų suleistas į arteriją arba šalia venos, nes tai gali sukelti audinių pažeidimą.

Vartojimo dažnumas

Naviko sukeltai hiperkalcemijai gydyti paprastai skiriama viena Bondronat koncentrato infuziniam tirpalui dozė.

Skeleto reiškinių profilaktikai pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, Bondronat infuziją reikia kartoti kas 3-4 savaites.

Gydymo trukmė

Nedideliam skaičiui (50) pacientų buvo skirta antroji infuzija hiperkalcemijai gydyti. Pakartotinai gydyti gali tekti, jei hiperkalcemija kartojasi arba negaunama pakankamo efekto.

Pacientams, kuriems nustatytas krūties vėžys ir metastazių kauluose, Bondronat infuziją reikia kartoti kas 3-4 savaites. Klinikinių tyrimų metu gydymo kursas buvo tęsiamas iki 96 savaičių.

Jei Jums buvo suleista didesnė negu rekomenduojama Bondronat dozė

Ūminio apsinuodijimo Bondronat koncentratu infuziniam tirpalui patirties iki šiol nėra. Iki klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad didelių dozių sukelti toksiniai reiškiniai pirmiausia pažeidžia kepenis ir inkstus, todėl šių organų funkcija turi būti stebima.

Kliniškai reikšminga hipokalcemija turėtų būti koreguojama injekuojant į veną kalcio gliukonato.