

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
Klarowny, bezbarwny roztwór

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Bondronat jest wskazany u dorosłych w:

- zapobieganiu zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, powikłania kostne wymagające napromieniania lub leczenia chirurgicznego) u chorych na raka piersi z przerzutami do kości
- leczeniu hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową z przerzutami lub bez

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Bondronat powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.  
Produkt Bondronat powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

#### Dawkowanie

#### Zapobieganie zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawka powinna zostać podana we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut.

Infuzja wykonana w krótszym czasie (tzn. 15 min) powinna być stosowana u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Nie ma danych opisujących krótkotrwałą infuzję u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Lekarz przepisujący lek powinien sprawdzić informacje dotyczące dawki i sposobu podania w tej grupie pacjentów w punkcie *Pacjenci z niewydolnością nerek* (patrz punkt 4.2).

#### Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondronat pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy wziąć pod uwagę zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. U pacjentów z osteolitycznymi przerzutami do kości konieczne jest zazwyczaj stosowanie mniejszych dawek niż u chorych z humoralną postacią hiperkalcemii. U większości pacjentów z nasiloną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin\*  $\geq 3$  mmol/l lub  $\geq 12$  mg/dl) wystarczającą dawką pojedynczą jest

dawka 4 mg. U pacjentów z umiarkowaną hiperkalcemią (skorygowane o stężenie albumin stężenie wapnia w surowicy < 3 mmol/l lub < 12 mg/dl) dawka skuteczna wynosi 2 mg. Największą stosowaną w badaniach klinicznych dawką było 6 mg, lecz zastosowanie takiej dawki nie zwiększa skuteczności leczenia.

\*Należy zauważyć, że stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin obliczane jest w następujący sposób:

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l) = Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l) – [0,02 x stężenie albumin (g/l)] + 0,8

**Lub**

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl) = Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl) + 0,8 x [4 – stężenie albumin (g/dl)]

Aby stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin wyrażone w mmol/l przeliczyć na mg/dl, należy wartość w mmol/l pomnożyć przez 4.

W większości przypadków podwyższone stężenie wapnia w surowicy może ulec obniżeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne podwyższenie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin do wartości powyżej 3 mmol/l) po podaniu dawek 2 mg i 4 mg wynosiła 18-19 dni. Po podaniu dawki 6 mg mediana czasu do nawrotu wynosiła 26 dni.

U ograniczonej liczby chorych (50 pacjentów) podano drugi wlew produktu z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia.

Bondronat koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być podawany we wlewie dożylnym w ciągu 2 godzin.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Nie jest wymagane dostosowywanie dawek leku (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (CLCr  $\geq$ 50 i <80 ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLCr  $\geq$ 30 i <50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (CLCr <30 ml/min) leczenie skierowane na prewencję zdarzeń kostnych w przebiegu raka piersi z przerzutami do kości powinno być prowadzone zgodnie z zaleconym poniżej dawkowaniem (patrz punkt 5.2):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie	Objętość wlewu <sup>1</sup> i czas <sup>2</sup>
50 $\leq$ CLCr < 80	6 mg (6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
30 $\leq$ CLCr < 50	4 mg (4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 ml / 1 godzinę
< 30	2 mg (2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 ml / 1 godzinę

<sup>1</sup> 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

<sup>2</sup> Podawanie co 3 do 4 tygodni

Nie badano stosowania 15-minutowego wlewu u pacjentów nowotworowych z CLCr < 50 ml/min.

*Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*  
Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bondronat u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 i 5.2).

#### Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Zawartość fiolki jest używana do:

- zapobiegania zdarzeniom kostnym - dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5% roztworu dekstrozy i podaje w ciągu co najmniej 15 minut. Patrz także sekcję powyżej dla pacjentów z niewydolnością nerek
- leczenia hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór - dodaje się do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5% roztworu dekstrozy i podaje w ciągu 2 godzin

Do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystego roztworu, bez obecności cząstek. Produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym. Należy zawsze upewnić się, że produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie jest podawany dotętniczo, jak również poza żyłę, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia tkanek.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Hipokalcemia

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

Należy podjąć skuteczne leczenie hipokalcemii oraz innych zaburzeń metabolizmu kostnego i mineralnego przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondronat u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości.

U wszystkich pacjentów ważne jest przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. W przypadku niedoborów w diecie zaleca się stosowanie suplementacji wapnia i (lub) witaminy D.

##### Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne, w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Odpowiednie wsparcie medyczne i urządzenia monitorujące czynności życiowe powinny być łatwo dostępne, gdy podawany jest produkt Bondronat w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Bondronat i rozpocząć odpowiednie leczenie.

##### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt Bondronat ze wskazań onkologicznych raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.

U pacjentów z czynnikiem ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondronat zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Bondronat. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania leku Bondronat.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Bondronat, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu produktu Bondronat. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u chorych leczonych produktem Bondronat zaleca się monitorowanie czynności nerek, stężenia wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy krwi (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Ze względu na brak danych klinicznych nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci z niewydolnością serca

Należy unikać nadmiernego nawadniania pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności serca.

#### Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt Bondronat jest zasadniczo wolny od sodu (ang. sodium free).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy jest wydalany wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, jako że obie grupy substancji mogą powodować przedłużenie zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. Należy także zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego występowania hipomagnezemii.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. W badaniach na szczurach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Z tego względu produktu Bondronat nie należy stosować u kobiet w ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność niskich stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu Bondronat u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznych i zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt Bondronat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja anafilaktyczna/wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i (lub) żuchwy i zapalenie oka (patrz część „Opis wybranych reakcji niepożądanych” oraz punkt 4.4).

Leczenie hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór najczęściej jest związane ze wzrostem temperatury ciała. Rzadziej zgłaszany jest spadek stężenia wapnia w surowicy poniżej normy (hipokalcemia). W większości przypadków nie jest wymagane specyficzne leczenie i objawy ustępują po kilku godzinach/dniach.

W zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości, leczenie najczęściej jest związane z osłabieniem następującym po wzroście temperatury ciała i bólu głowy.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych produktu z podstawowych badaniach III fazy (leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem: 311 pacjentów leczonych produktem Bondronat 2 mg lub 4 mg; Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości: 152 pacjentów leczonych produktem Bondronat 6 mg), oraz z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często ( $\geq 1/100$  do <1/10), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do <1/100) rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do <1/1000) bardzo rzadko (<1/10 000) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Zdarzenia niepożądane zgłaszane dla dożylnego podania produktu Bondronat**

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Zakażenia	Zapalenie pęcherza, zapalenie pochwy, zakażenia drożdżakowe jamy ustnej			
Nowotwory łagodne i złośliwe i niespecyficzne		Łagodny nowotwór skóry			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość, nieprawidłowy skład krwi			
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość†, skurcz oskrzeli†, obrzęk naczyńioruchowy†, reakcja anafilaktyczna/wstrząs†**	Zaostrzenie astmy†
Zaburzenia endokrynologiczne	Zaburzenia przytarczyc				

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia**	Hipofosfatemia			
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenie snu, lęk, chwiejność uczuciowa			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, parestezja okołoustna, omamy węchowe.			
Zaburzenia oka	Zaćma		Zapalenie oczu†**		
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota			
Zaburzenia serca	Blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, kołatanie serca			
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie gardła	Obrzęk płuc, świst oddechowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, dyspepsja, ból żołądkowo-jelitowy, zaburzenia ze strony zębów	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, dysfagia, zapalenie czerwieni warg			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Kamica żółciowa			



Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Zaburzenia skóry, wybroczyny	Wysypka, łysienie		Zespół Stevensa-Johnsona †, rumień wielopostaciowy †, pęcherzowe zapalenie skóry †	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Zapalenie kostno-stawowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów		Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej †	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy †** Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) †	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zatrzymanie moczu, torbiel nerkowa			
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Ból w miednicy			
<b>Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka, objawy grypopodobne**, obrzęki obwodowe, osłabienie, pragnienie	Obniżona temperatura ciała			
<b>Badania</b>	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększone stężenie kreatyniny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		Uraz, ból w miejscu podania			

\*\*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu do obrotu.

#### Opis wybranych reakcji niepożądanych

##### Hipokalcemia

Zmniejszonemu wydalaniu wapnia przez nerki często towarzyszy zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy, niewymagające postępowania leczniczego. Stężenie wapnia w surowicy może obniżyć się do wartości poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych.

### Objawy grypopodobne

Obserwowano objawy grypopodobne takie jak gorączka, dreszcze, bóle kości i (lub) bóle mięśni. W większości przypadków nie wymagały one swoistego leczenia i ustępowały po kilku godzinach/dniach.

### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

### Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia. kwasem ibandronowym.

### Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Jak dotąd brak doświadczeń związanych z ostrym zatruciem produktem Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach przedklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby. Jeśli wystąpi istotna klinicznie hipokalcemia, należy ją skorygować podając dożylnie glukonian wapnia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06

Kwas ibandronowy należy do bisfosfonianów, grupy związków, które swoiście oddziałują na kość. Ich wybiórcze działanie na tkankę kostną wynika z dużego powinowactwa bisfosfonianów do składników mineralnych kości. Działanie bisfosfonianów polega na hamowaniu aktywności osteoklastów; chociaż dokładny mechanizm ich działania jest nadal niewyjaśniony.

W warunkach *in vivo* kwas ibandronowy przeciwdziała niszczeniu kości wywołanemu doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, guzy lub wyciągi z guza. Hamowanie endogennej resorpcji kości zostało także udokumentowane w badaniach kinetycznych, w których zastosowano <sup>45</sup>Ca oraz w badaniach nad uwalnianiem znakowanej radioaktywnie tetracykliny wbudowanej uprzednio do kośćca.

W dawkach znacznie większych niż farmakologicznie skuteczne kwas ibandronowy nie miał wpływu na mineralizację kości.

Resorpcja kości spowodowana chorobą nowotworową charakteryzuje się nasiloną resorpcją kości, która nie jest zrównoważona odpowiednim kościotworzeniem. Kwas ibandronowy selektywnie hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając resorpcję kości i tym samym zmniejszając powikłania kostne choroby nowotworowej.

#### Badania kliniczne dotyczące leczenia hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

W badaniach klinicznych dotyczących hiperkalcemii towarzyszącej chorobie nowotworowej wykazano, że hamujące działanie kwasu ibandronowego na osteolizę spowodowaną chorobą nowotworową, a szczególnie na wywołaną przez nowotwór hiperkalcemię, charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy oraz wydalania wapnia w moczu.

W zakresie zalecanych dawek terapeutycznych, w badaniach klinicznych dotyczących chorych, u których wyjściowe skorygowane o albuminy stężenie wapnia w surowicy wynosiło  $\geq 3,0$  mmol/l, po odpowiednim nawodnieniu, obserwowano następujące odsetki odpowiedzi z odnośnymi przedziałami ufności.

Dawka kwasu ibandronowego	% pacjentów z odpowiedzią	90% przedziału ufności
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

W tej grupie pacjentów po zastosowaniu powyższych dawek, mediana czasu do uzyskania normalizacji stężenia wapnia w surowicy wynosiła 4 do 7 dni. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu (ponowne zwiększenie skorygowanego o albuminy stężenia wapnia w surowicy powyżej 3,0 mmol/l) wynosiła od 18 do 26 dni.

#### Badania kliniczne dotyczące zapobiegania zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości

W badaniach klinicznych dotyczących chorych na raka piersi z przerzutami do kości wykazano, że istnieje zależny od dawki hamujący wpływ na osteolizę kości, wyrażony przez markery resorpcji kości, i zależny od dawki wpływ na występowanie zdarzeń kostnych.

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, przez podawanie produktu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie, oceniane było w jednym randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy, trwającym 96 tygodni. Chore na raka piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grupy otrzymującej placebo (158 chorych) lub do grupy otrzymującej produkt Bondronat w dawce 6 mg (154 chore). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej.

#### Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (ang. Skeletal Morbidity Period Rate - SMPR). Był to złożony punkt końcowy, na który składały się następujące zdarzenia związane z kośćcem (ang. Skeletal Related Events - SRE) -:

- napromienianie kości w celu leczenia złamań/złamań zagrażających
- leczenie chirurgiczne złamań kości
- złamania kręgow
- złamania innych niż kręgi kości

W analizie SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu, mogło być związane ze sobą. Dlatego też, incydenty mnogie były liczone do celów tej analizy tylko raz. Dane z tego badania wykazały zmienną korzyść ze stosowania produktu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie, w porównaniu do

placebo, w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) z uwzględnieniem czynnika czasu ( $p=0,004$ ). Liczba zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) była także znamienne zmniejszona w grupie otrzymującej produkt Bondronat w dawce 6 mg, i obserwowano 40% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,6;  $p = 0,003$ ). Wyniki badania skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2 Skuteczność (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)**

	Wszystkie zdarzenia związane z kośćcem (SRE)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Wartość p
SMPR (na 1 pacjenta rocznie)	1,48	1,19	$p=0,004$
Liczba zdarzeń (na pacjenta)	3,64	2,65	$p=0,025$
Ryzyko względne SRE	-	0,60	$p=0,003$

*Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności*

Wykazano znamiennej statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku stosowania produktu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie w porównaniu z placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż obserwowano przed leczeniem stwierdzano stale, przez cały okres badania i towarzyszyło mu znamienne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych. Do pogorszenia jakości życia dochodziło znamienne rzadziej w grupie otrzymującej Bondronat niż w grupie otrzymującej placebo. Tabelaryczne zestawienie wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)**

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Wartość p
Bóle kostne*	0,21	-0,28	$p < 0,001$
Zużycie leków przeciwbólowych*	0,90	0,51	$p=0,083$
Jakość życia*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

\*Średnia zmiana między oceną przed leczeniem, a ostatnią oceną.

U chorych leczonych produktem Bondronat obserwowano znaczące obniżenie stężenia markerów resorpcji kostnej w moczu (pirydynolina i deoksypirydynolina), które było znamienne statystycznie w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

W badaniu obejmującym 130 pacjentek z rozsiałym rakiem piersi, porównywano bezpieczeństwo stosowania produktu Bondronat podawanego we wlewie w ciągu 1 godziny z bezpieczeństwem jego stosowania po podaniu we wlewie w ciągu 15 minut. Nie stwierdzono różnic wartości wskaźników czynności nerek. Ogólna charakterystyka zdarzeń niepożądanych po podaniu kwasu ibandronowego w 15-minutowym wlewie była zgodna ze znaną charakterystyką bezpieczeństwa po stosowaniu dłuższych czasów wlewu. Nie stwierdzono także żadnych zagrożeń związanych ze stosowaniem 15-minutowego czasu wlewu.

Nie badano 15-minutowego czasu wlewu u pacjentów z chorobą nowotworową i z klirensiem kreatyniny  $< 50$  ml/min.

*Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2).*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Bondronat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu w 2 godzinnych wlewach kwasu ibandronowego w dawkach 2 mg, 4 mg i 6 mg, parametry farmakokinetyczne są proporcjonalne do podanej dawki.

### *Dystrybucja*

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy jest szybko wiązany przez kości lub wydzielany do moczu. U ludzi pozorna końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l, a ilość dawki docierającej do kości oszacowano na 40-50% dawki krążącej. Wiązanie z białkami w ludzkim osoczu wynosi około 87% przy stężeniach terapeutycznych i z tego względu interakcje z innymi produktami leczniczymi z powodu wzajemnego wypierania są mało prawdopodobne.

### *Metabolizm*

Brak dowodów na to, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt lub ludzi.

### *Eliminacja*

Zakres obserwowanych wyznaczonych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki oraz od czułości metody oznaczania, lecz wyznaczony końcowy okres półtrwania zawiera się na ogół w zakresie 10-60 godzin. Jednakże, stężenia w osoczu we wczesnym okresie po podaniu obniżają się szybko, osiągając 10% wartości szczytowej w ciągu 3 i 8 godzin, odpowiednio, po podaniu dożylnym lub doustnym. Nie obserwowano gromadzenia leku w organizmie, podczas podawania kwasu ibandronowego dożylnie, raz na 4 tygodnie przez 48 tygodni chorym z przerzutami nowotworowymi do kości.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest niski o średnich wartościach w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) stanowi 50-60% klirensu całkowitego i jest związany z klirensem kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem nerkowym odzwierciedla wychwyty przez kości.

Wydaje się, że droga wydalania nerkowego produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych układów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych. Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

### *Farmakokinetyka w specjalnych populacjach chorych*

#### *Płeć*

Dostępność biologiczna oraz farmakokinetyka kwasu ibandronowego są podobne u mężczyzn i kobiet.

#### *Rasa*

Brak dowodów na istnienie istotnych klinicznie różnic w działaniu kwasu ibandronowego u rasy azjatyckiej i rasy kaukaskiej. Dostępne są jedynie nieliczne dane dotyczące chorych pochodzenia afrykańskiego.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Całkowity wpływ kwasu ibandronowego na organizm u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, zależy od wartości klirensu kreatyniny (CLCr). U osób z ciężką niewydolnością nerek (średni szacowany CLCr = 21,2 ml/min) skorygowana względem dawki średnia wartość AUC<sub>0-24h</sub> była zwiększona o 110% w porównaniu do zdrowych ochotników. W klinicznym badaniu farmakologicznym WP18551 po jednorazowej dożylniej dawce 6 mg (15-minutowy wlew), średnia wartość AUC<sub>0-24</sub> wzrosła o 14% i 86% odpowiednio u pacjentów z łagodną (średni szacunkowy CLCr=68,1 ml/min) i umiarkowaną (średni szacunkowy CLCr=41,2 ml/min) niewydolnością nerek w porównaniu do zdrowych ochotników (średni szacunkowy CLCr=120 ml/min). Nie zaobserwowano

wzrostu średniej wartości  $C_{max}$  u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, natomiast zaobserwowano jej zwiększenie o 12% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min), leczonych w celu prewencji zdarzeń kostnych w przebiegu rozlanego raka piersi zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

*Chorzy z niewydolnością wątroby* (patrz punkt 4.2)

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, ponieważ nie jest on metabolizowany, lecz jest usuwany w wyniku wydzielenia przez nerki i wychwytu do kości. Z tego względu nie jest konieczne dostosowywanie dawek u chorych z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% przy stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamienego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

*Chorzy w podeszłym wieku* (patrz punkt 4.2)

W analizie wielowariantowej nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Jako że czynność nerek pogarsza się wraz z wiekiem, jest to jedyny czynnik, który powinien być brany pod uwagę (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

*Dzieci i młodzież* (patrz punkty 4.2 i 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania produktu Bondronat u chorych w wieku poniżej 18 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, ustalono, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie leku.

*Mutagenność/potencjalne działanie rakotwórcze:*

Nie obserwowano oznak potencjalnego działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie dostarczyły dowodów na wpływ kwasu ibandronowego na aktywność genetyczną.

*Toksyczny wpływ na reprodukcję:*

Nie obserwowano dowodów na bezpośrednią toksyczność u płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy produktów leczniczych (bisfosfonianów). Należały do nich zmniejszona liczba miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia w przebiegu naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa F1 szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Kwas octowy (99%)  
Sodu octan  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub 5% roztworem glukozy.

Nie należy mieszać produktu Bondronat z roztworami zawierającymi wapń.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat  
Po rekonstytucji: 24 godziny.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rekonstytucją.

Po rekonstytucji: Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca lek, i nie powinny być one dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że odtworzenie roztworu miało miejsce w aseptycznych kontrolowanych i walidowanych warunkach.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bondronat dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1 fiolkę (fiolka 2 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej).

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.  
Należy zmniejszyć wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/96/012/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 50 mg tabletki powlekane.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zawiera 88,1 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane, koloru białego do białawego, o podłużnym kształcie, z wytłoczonym „L2” po jednej stronie i „IT” po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Bondronat jest wskazany u dorosłych do zapobiegania zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, powikłania kostne wymagające napromieniania lub leczenia chirurgicznego) u chorych na raka piersi z przerzutami do kości.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia produktem Bondronat powinna być rozpoczynana wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu raka.

Dawkowanie.

Zalecaną dawką jest 1 tabletki powlekana 50 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

*Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) zalecane jest dostosowanie dawki do jednej powlekanej tabletki zawierającej 50 mg stosowanej co dwa dni.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) rekomendowaną dawką jest jedna tabletki powlekana 50 mg podawana raz w tygodniu. Patrz: instrukcje dawkowania powyżej.

*Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bondronat u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. (patrz punkt 5.1 i 5.2)

### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt Bondronat w postaci tabletek należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin) i przed przyjęciem pierwszego posiłku lub napoju w ciągu dnia. Analogicznie, należy unikać przyjmowania leków i preparatów uzupełniających niedobory (włącznie z wapniem) przed przyjęciem produktu Bondronat w tabletkach. Po przyjęciu tabletki należy powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej 30 minut. W trakcie leczenia produktem Bondronat można zawsze pić wodę (patrz punkt 4.5). Nie należy używać wody o wysokiej zawartości wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu jest wysoki poziom wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o niskiej zawartości soli mineralnych.

- Tabletki należy połykać w całości popijając pełną szklanką wody (180 do 240 ml), kiedy pacjent stoi lub siedzi w pozycji spionizowanej.
- Po przyjęciu produktu Bondronat pacjenci nie powinni się kłaść przez 60 minut.
- Pacjenci nie powinni żuć, ssać ani rozgniatać tabletek, ponieważ produkt może powodować owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła.
- Jedynym napojem, z którym można przyjmować produkt Bondronat jest woda.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Hipokalcemia
- Nieprawidłowość w obrębie przełyku, prowadząca do opóźnienia jego opróżniania, taka jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondronat należy podjąć skuteczne leczenie hipokalcemii oraz innych zaburzeń metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów ważne jest przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. W przypadku niedoborów w diecie, zaleca się stosowanie suplementów wapnia i (lub) witaminy D.

#### Podrażnienie przewodu pokarmowego

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować lokalne podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, Bondronat powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z czynną chorobą górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barreta, dysfagia, inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy lub owrzodzenie).

U pacjentów otrzymujących doustnie leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub z następowym zwężeniem przełyku lub perforacją. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony przełyku w stopniu ostrym było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania leku i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów

wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania leku (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek objawy świadczące o możliwości reakcji ze strony przełyku i poinstruować pacjentów, by przegrali stosowanie produktu Bondronat i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinię się dysfagia, biegunka, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga lub jej nasilenie.

Podczas gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

**Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne**

Ponieważ stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i bisfosfonianów związane jest z podrażnieniem przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego ich stosowania.

#### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt Bondronat ze wskazań onkologicznych raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.

U pacjentów z czynnikiem ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondronat zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Bondronat. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania leku Bondronat.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Bondronat, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań.

Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

#### Czynność nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu produktu Bondronat. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u chorych leczonych produktem Bondronat zaleca się monitorowanie czynności nerek, stężenia wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy krwi.

#### Rzadkie schorzenia dziedziczne

Produkt Bondronat w postaci tabletek zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy..

#### Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje produkt leczniczy - pokarm

Jest prawdopodobne, że produkty zawierające wapń i inne kationy wielowartościowe (takie jak glin, magnez, żelazo), również mleko i pożywienie, będą współdziałały z wchłanianiem produktu Bondronat w postaci tabletek. Z tego względu, przyjmowanie takich produktów, włącznie z pożywieniem, musi zostać odroczone o co najmniej 30 minut po doustnym przyjęciu leku.

Jeśli produkt Bondronat w postaci tabletek podawany był 2 godziny po standardowym posiłku, biodostępność była zmniejszona o około 75 %. Z tego względu zaleca się, aby tabletki były przyjmowane po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin), i należy powstrzymać się od przyjmowania posiłków jeszcze przez co najmniej 30 minut po przyjęciu dawki leku (patrz punkt 4.2).

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy jest wydalany wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji.

#### Antagoniści receptora H<sub>2</sub> lub inne produkty lecznicze, które zwiększają pH soku żołądkowego.

U zdrowych ochotników płci męskiej oraz u kobiet po menopauzie podawanie dożylnie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20% (jest to w zakresie normalnej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego), prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Jednakże, jeśli produkt Bondronat podawany jest z antagonistami H<sub>2</sub> lub z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi pH w żołądku, nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

#### Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Ponieważ stosowanie kwasu acetylosalicylowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i bisfosfonianów związane jest z podrażnieniem przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego ich stosowania (patrz punkt 4.4).

#### Aminoglikozydy

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, jako że obie grupy substancji mogą powodować przedłużone obniżenie stężenia wapnia w surowicy. Należy także zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego występowania hipomagnezemii.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. W badaniach na szczurach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Z tego względu produktu Bondronat nie należy stosować u kobiet w ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność niskich stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu Bondronat u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznych i zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt Bondronat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja anafilaktyczna/wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, zapalenie oka, martwica kości szczęki i (lub) żuchwy (patrz część „Opis wybranych reakcji niepożądanych” oraz punkt 4.4). Leczenie było najczęściej związane ze spadkiem

stężenia wapnia w surowicy do zakresu poniżej normalnego (hipokalcemia), po którym występowała niestrawność.

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych produktu z 2 podstawowych badań III fazy (Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości: 286 pacjentów leczonych produktem Bondronat 50 mg podawanym doustnie), oraz z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często ( $\geq$ 1/100 do <1/10), niezbyt często ( $\geq$ 1/1 000 do <1/100) rzadko ( $\geq$ 1/10 000 do <1/1000) bardzo rzadko (<1/10 000) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Reakcje niepożądane zgłaszane dla doustnego podania produktu Bondronat**

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość			
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość†, skurcz oskrzeli†, obrzęk naczyńioruchowy†, reakcja anafilaktyczna/ wstrząs†**	Zaostrzenie astmy†
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia**				
Zaburzenia układu nerwowego		Parestezja, zaburzenia smaku			
Zaburzenia oka			Zapalenie oczu†**		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie przełyku, ból brzucha, niestrawność, nudności	Krwawienia, owrzodzenia dwunastnicy, zapalenie żołądka, zaburzenia połykania, suchość w ustach			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd		Zespół Stevensa-Johnsona †, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†	

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy†** Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†	
Zaburzenia nerek i układu moczowego		Azotemia (mocznica)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, ból			
Badania		Podwyższone stężenie hormonów przytarczyc we krwi			

\*\*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano w po wprowadzeniu do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Hipokalcemia

Zmniejszonemu wydalaniu wapnia przez nerki często towarzyszy zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy, nie wymagające postępowania leczniczego. Stężenie wapnia w surowicy może obniżyć się do wartości poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych.

##### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

##### Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

##### Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Bondronat. Jednakże, przedawkowanie doustnej postaci leku może spowodować wystąpienie objawów z górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak podrażnienie żołądka, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie lub owrzodzenie żołądka. Aby związać produkt Bondronat, należy podawać mleko i preparaty zobojętniające kwas. Mając na uwadze ryzyko podrażnienia przełyku, nie należy wywoływać wymiotów, a chory powinien pozostać w pozycji całkowicie spionizowanej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06

Kwas ibandronowy należy do bisfosfonianów, grupy związków, które swoiście oddziałują na kość. Ich wybiórcze działanie na tkankę kostną wynika z dużego powinowactwa bisfosfonianów do składników mineralnych kości. Działanie bisfosfonianów polega na hamowaniu aktywności osteoklastów; chociaż dokładny mechanizm ich działania jest nadal niewyjaśniony.

W warunkach *in vivo* kwas ibandronowy przeciwdziała niszczeniu kości wywołanemu doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, guzy lub wyciągi z guza. Hamowanie endogennej resorpcji kości zostało także udokumentowane w badaniach kinetycznych, w których zastosowano <sup>45</sup>Ca oraz w badaniach nad uwalnianiem znakowanej radioaktywnie tetracykliny wbudowanej uprzednio do kośćca.

W dawkach znacznie większych niż farmakologicznie skuteczne kwas ibandronowy nie miał wpływu na mineralizację kości.

Resorpcja kości spowodowana chorobą nowotworową charakteryzuje się nasiloną resorpcją kości, która nie jest zrównoważona odpowiednim kościotwórczym. Kwas ibandronowy selektywnie hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając resorpcję kości i tym samym zmniejszając powikłania kostne choroby nowotworowej.

W badaniach klinicznych dotyczących chorych na raka piersi z przerzutami do kości wykazano, że istnieje zależny od dawki hamujący wpływ na osteolizę kości, wyrażony przez markery resorpcji kości, i zależny od dawki wpływ na występowanie zdarzeń kostnych.

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości przez podawanie produktu Bondronat w postaci tabletek w dawce 50 mg, oceniane było w dwóch randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy, trwających 96 tygodni. Chore na raka piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grup otrzymujących placebo (277 chorych) lub do grup otrzymujących produkt Bondronat w dawce 50 mg (287 chore). Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.



#### *Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności*

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tych badaniach był wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (ang. Skeletal Morbidity Period Rate - SMPR). Był to złożony punkt końcowy, na który składały się następujące zdarzenia związane z kośćcem (ang. Skeletal Related Events - SRE):

- napromienianie kości w celu leczenia złamań/złamań zagrażających
- leczenie chirurgiczne złamań kości
- złamania kręgow
- złamania innych niż kręgi kości.

W analizie SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu może być potencjalnie związanych. Dlatego też, do celów tej analizy zdarzenia mnogie były liczone tylko raz w każdym 12 tygodniowym okresie czasu. Zbiorcze dane z tych badań wykazały znamienne korzyść ze stosowania produktu Bondronat w dawce 50 mg doustnie, w porównaniu do placebo, w zmniejszeniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) ( $p=0,041$ ). Obserwowano 38% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) w grupie pacjentów leczonych produktem Bondronat w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,62;  $p = 0,003$ ). Wyniki badania dotyczące skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2 Skuteczność (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)**

	Wszystkie zdarzenia związane z kośćcem (SRE)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	Wartość p
SMPR (na 1 pacjenta rocznie)	1,15	0,99	p=0,041
Ryzyko względne SRE	-	0,62	p=0,003

#### *Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności*

Wykazano znamienne statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku stosowania produktu Bondronat w dawce 50 mg w porównaniu do placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż obserwowano przed leczeniem stwierdzano stale, przez cały okres badania, i towarzyszyło mu znamienne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych w porównaniu do placebo. Do pogorszenia jakości życia i stanu sprawności ogólnej wg WHO dochodziło znamienne rzadziej w grupie chorych otrzymujących produkt Bondronat niż w grupie otrzymującej placebo. Stężenia markera resorpcji kostnej CTx (teloptyd C-końcowy uwolniony z cząsteczki kolagenu typu I) w moczu były znamienne zmniejszone w grupie chorych otrzymujących produkt Bondronat w porównaniu do placebo. Zmniejszenie stężeń CTx w moczu było znamienne skorelowane z pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności SMPR Kendal -tau-b ( $p < 0,001$ ). Tabelaryczne zestawienie wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)**

	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	Wartość p
Bóle kostne*	0,20	-0,10	p = 0,001
Zużycie leków przeciwbólowych*	0,85	0,60	p = 0,019
Jakość życia*	-26,8	-8,3	p = 0,032
Stopień sprawności ogólnej wg WHO*	0,54	0,33	p = 0,008
Stężenie CTx w moczu**	10,95	-77,32	p = 0,001

\*Średnia zmiana między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną.

\*\*Mediana zmiany między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną

*Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2).*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Bondronat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie*

Absorpcja kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybka. Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu osiągnęte były w ciągu 0,5 do 2 godzin (mediana 1 godzina) u pacjentów na czczo, a bezwzględna dostępność biologiczna wynosiła około 0,6%. Stopień absorpcji jest zmniejszony, jeśli lek przyjmuje się razem z pożywieniem lub napojami (innymi niż woda). Biodostępność jest zmniejszona o około 90%, jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest ze standardowym śniadaniem w porównaniu z biodostępnością obserwowaną u pacjentów na czczo. Jeśli lek przyjmuje się 30 minut przed posiłkiem, zmniejszenie dostępności biologicznej wynosi około 30%. Nie obserwuje się znaczącego zmniejszenia w biodostępności, jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest na 60 minut przed posiłkiem.

Biodostępność jest zmniejszona o około 75%, jeśli produkt Bondronat w postaci tabletek podawany było 2 godziny po standardowym posiłku. Dlatego też zaleca się, aby tabletki były przyjmowane po całonocnym okresie niejedzenia (minimum 6 godzin), i aby powstrzymać się od przyjmowania posiłków przez co najmniej 30 minut po przyjęciu dawki leku (patrz punkt 4.2).

### *Dystrybucja*

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy jest szybko wiązany przez kości lub wydzielany do moczu. U ludzi pozorna końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l, a ilość dawki docierającej do kości oszacowano na 40-50% dawki krążącej. Wiązanie z białkami w ludzkim osoczu wynosi około 87% przy stężeniach terapeutycznych, i z tego względu interakcje z innymi produktami leczniczymi spowodowane wypieraniem są mało prawdopodobne.

### *Metabolizm*

Brak dowodów na to, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt lub ludzi.

### *Eliminacja*

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z krążenia w wyniku absorpcji przez kości (szacowanej na 40-50%), a pozostała część jest eliminowana w postaci nie zmienionej przez nerki. Niewchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest eliminowana w postaci nie zmienionej z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki oraz od czułości metody oznaczania, lecz końcowy okres półtrwania zawiera się na ogół w zakresie 10-60

godzin. Jednakże, stężenia w osoczu we wczesnym okresie po podaniu obniżają się szybko, osiągając 10% wartości szczytowej w ciągu 3 i 8 godzin, odpowiednio, po podaniu dożylnym lub doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest niski, o średnich wartościach w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) stanowi 50-60% klirensu całkowitego i jest związany z klirensem kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem nerkowym odzwierciedla wychwyty przez kości.

Wydaje się, że droga wydalania produktu przez nerki nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych układów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych. Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

### Farmakokinetyka w specjalnych populacjach pacjentów

#### *Płeć*

Dostępność biologiczna oraz farmakokinetyka kwasu ibandronowego są podobne u mężczyzn i kobiet.

#### *Rasa*

Brak dowodów na istnienie istotnych klinicznie różnic w działaniu kwasu ibandronowego u rasy azjatyckiej i rasy kaukaskiej. Dostępne są jedynie nieliczne dane dotyczące pacjentów pochodzenia afrykańskiego.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Ekspozycja na kwas ibandronowy u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek jest związana z klirensem kreatyniny (CL<sub>Cr</sub>). U osób z ciężką niewydolnością nerek (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 ml/min) otrzymujących doustnie 10 mg kwasu ibandronowego na dobę przez 21 dni obserwowano stężenia leku w osoczu 2-3 razy wyższe niż u osób z prawidłową czynnością nerek (CL<sub>Cr</sub> ≥ 80 ml/min). Całkowity klirens kwasu ibandronowego był zmniejszony do 44 ml/min u osób z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z 129 ml/min u osób z prawidłową funkcją nerek (CL<sub>Cr</sub> ≥ 50 i < 80 ml/min). Modyfikacja dawki nie jest potrzebna u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 i < 50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) rekomendowana jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)*

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, ponieważ nie jest on metabolizowany, lecz jest usuwany w wyniku wydzielania przez nerki i wychwyty do kości. Z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u chorych z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% przy stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamienego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)*

W analizie wielowariantowej nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Jako że czynność nerek pogarsza się wraz z wiekiem, jest to jedyny czynnik, który powinien być brany pod uwagę (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

#### *Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.1)*

Brak danych dotyczących stosowania produktu Bondronat u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, z wykazano, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie leku.

#### *Mutagenność/potencjalne działanie rakotwórcze:*

Nie obserwowano oznak potencjalnego działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie dostarczyły dowodów na wpływ kwasu ibandronowego na aktywność genetyczną.

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję:*

Nie obserwowano dowodów na bezpośrednią toksyczność dla płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie lub doustnie. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy produktów leczniczych (bisfosfonianów). Należały do nich zmniejszona liczba miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia w przebiegu naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa F1 u szczurów.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Powidon  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Kwas stearynowy  
Krzemionka koloidalnabezwodna

#### Powłoka tabletki:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Makrogol 6000

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

5 lat

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bondronat w postaci tabletek powlekanych 50 mg dostarczany jest w blistrach (folia aluminiowa) zawierających 7 tabletek, które są w opakowaniach zawierających 28 lub 84 tabletki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2006

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
Klarowny, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Bondronat jest wskazany u dorosłych w:

- zapobieganiu zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, powikłania kostne wymagające napromieniania lub leczenia chirurgicznego) u chorych na raka piersi z przerzutami do kości
- leczeniu hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową z przerzutami lub bez

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Bondronat powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

Produkt Bondronat powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu raka.

#### Dawkowanie

#### Zapobieganie zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości

Zalecaną dawką w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawka powinna zostać podana we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut.

Infuzja wykonana w krótszym czasie (tzn. 15 min) powinna być stosowana u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Braknie ma jest danych opisujących krótkotrwałą infuzję u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Lekarz przepisujący lek powinien sprawdzić informacje dotyczące dawki i sposobu podania w tej grupie pacjentów w punkcie *Pacjenci z niewydolnością nerek* (patrz punkt 4.2).

#### Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondronat pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony 0,9% roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy wziąć pod uwagę zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. U pacjentów z osteolitycznymi przerzutami do kości konieczne jest zazwyczaj stosowanie mniejszych dawek niż u chorych z humoralną postacią hiperkalcemii. U większości pacjentów z nasiloną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy

skorygowane o stężenie albumin\*  $\geq 3$  mmol/l lub  $\geq 12$  mg/dl) wystarczającą dawką pojedynczą jest dawka 4 mg. U pacjentów z umiarkowaną hiperkalcemią (skorygowane o stężenie albumin stężenie wapnia w surowicy  $< 3$  mmol/l lub  $< 12$  mg/dl) dawka skuteczna wynosi 2 mg. Największą stosowaną w badaniach klinicznych dawką było 6 mg, lecz zastosowanie takiej dawki nie zwiększa skuteczności leczenia.

\*Należy zauważyć, że stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin obliczane jest w następujący sposób:

$$\text{Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l)} = \text{Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l)} - [0,02 \times \text{stężenie albumin (g/l)}] + 0,8$$

**Lub**

$$\text{Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl)} = \text{Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{stężenie albumin (g/dl)}]$$

Aby stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin wyrażone w mmol/l przeliczyć na mg/dl, należy wartość w mmol/l pomnożyć przez 4.

W większości przypadków podwyższone stężenie wapnia w surowicy może ulec obniżeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne podwyższenie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin do wartości powyżej 3 mmol/l) po podaniu dawek 2 mg i 4 mg wynosiła 18-19 dni. Po podaniu dawki 6 mg mediana czasu do nawrotu wynosiła 26 dni.

U ograniczonej liczby chorych (50 pacjentów) podano drugi wlew produktu z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia.

Bondronat koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być podawany we wlewie dożylnym w ciągu 2 godzin.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Nie jest wymagane dostosowywanie dawek leku (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) leczenie skierowane na prewencję zdarzeń kostnych w przebiegu raka piersi z przerzutami do kości powinno być prowadzone zgodnie z zaleconym poniżej dawkowaniem (patrz punkt 5.2):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie	Objętość wlewu <sup>1</sup> i czas <sup>2</sup>
$50 \leq CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
$30 \leq CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 ml / 1 godzinę
$< 30$	2 mg (2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 ml / 1 godzinę

<sup>1</sup> 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

<sup>2</sup> Podawanie co 3 do 4 tygodni

Nie badano stosowania 15-minutowego wlewu u pacjentów nowotworowych z  $CL_{Cr} < 50$  ml/min.

*Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bondronat u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

Zawartość fiolki jest używana do:

- zapobiegania zdarzeniom kostnym – należy dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5% roztworu dekstrozy i podawać w ciągu co najmniej 15 minut. Patrz także sekcję powyżej dla pacjentów z niewydolnością nerek
- leczenia hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór – należy dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5% roztworu dekstrozy i podawać w ciągu 2 godzin

Do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystego roztworu, bez obecności cząstek. Produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym. Należy zawsze upewnić się, że produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie jest podawany dotętniczo, jak również poza żyłę, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia tkanek.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Hipokalcemia

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

Należy podjąć skuteczne leczenie hipokalcemii oraz innych zaburzeń metabolizmu kostnego i mineralnego przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondronat u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości.

U wszystkich pacjentów ważne jest przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. W przypadku niedoborów w diecie zaleca się stosowanie suplementacji wapnia i(lub) witaminy D.

*Reakcja anafilaktyczna/wstrząs*

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Odpowiednie wsparcie medyczne i urzędnienia monitorujące czynności życiowe powinny być łatwo dostępne, gdy podawany jest produkt Bondronat w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawiają się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Bondronat i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt Bondronat ze wskazań onkologicznych raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.



U pacjentów z czynnikiem ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondronat zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Bondronat. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania leku Bondronat.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Bondronat, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

W badaniach klinicznych nie wykazano pogorszenia czynności nerek po długotrwałym stosowaniu produktu Bondronat. Niemniej jednak, w zależności od indywidualnej oceny klinicznej pacjenta, u chorych leczonych produktem Bondronat zaleca się monitorowanie czynności nerek, stężenia wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy krwi (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Ze względu na brak danych klinicznych nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci z niewydolnością serca

Należy unikać nadmiernego nawadniania pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności serca.

#### Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt Bondronat jest zasadniczo wolny od sodu (ang. sodium free).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy jest wydalany wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bisfosfonianów i aminoglikozydów, jako że obie grupy substancji mogą powodować przedłużenie zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. Należy także zwrócić uwagę na możliwość równoczesnego występowania hipomagnezemii.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. W badaniach na szczurach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Z tego względu produktu Bondronat nie należy stosować u kobiet w ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy jest wydzielany z ludzkim mlekiem. W badaniach na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność niskich stężeń kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Nie należy stosować produktu Bondronat u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznych i zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt Bondronat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja anafilaktyczna/wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, zapalenie oka, martwica kości szczęki i (lub) żuchwy (patrz część „Opis wybranych reakcji niepożądanych” oraz punkt 4.4).

Leczenie hiperkalcemii wywołanej przez nowotwór najczęściej jest związane ze wzrostem temperatury ciała. Rzadziej zgłaszany jest spadek stężenia wapnia w surowicy poniżej normy (hipokalcemia). W większości przypadków nie jest wymagane specyficzne leczenie i objawy ustępują po kilku godzinach/dniach.

W zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości, leczenie najczęściej jest związane z osłabieniem następującym po wzroście temperatury ciała i bólu głowy.

### Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Tabela 1 zawiera listę działań niepożądanych produktu z podstawowych badaniach III fazy (leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem: 311 pacjentów leczonych produktem Bondronat 2 mg lub 4 mg; Zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości: 152 pacjentów leczonych produktem Bondronat 6 mg), oraz z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcje niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane dla dożylnego podania produktu Bondronat**

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Zakażenia	Zapalenie pęcherza, zapalenie pochwy, zakażenia drożdżakowe jamy ustnej			
Nowotwory łagodne i złośliwe i niespecyficzne		Łagodny nowotwór skóry			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość, nieprawidłowy skład krwi			
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość†, skurcz oskrzeli†, obrzęk naczyńioruchowy†, reakcja anafilaktyczna/wstrząs†**	Zaostrzenie astmy†
Zaburzenia endokrynologiczne	Zaburzenia przytarczyc				

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia**	Hipofosfatemia			
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenie snu, lęk, chwiejność uczuciowa			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, parestezja okołoustna, omamy węchowe.			
Zaburzenia oka	Zaćma		Zapalenie oczu†**		
Zaburzenia ucha i błędnika		Głuchota			
Zaburzenia serca	Blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, kołatanie serca			
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie gardła	Obrzęk płuc, świst oddechowy			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, dyspepsja, ból żołądkowo-jelitowy, zaburzenia ze strony zębów	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, dysfagia, zapalenie czerwieni warg			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Kamica żółciowa			

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Zaburzenia skóry, wybroczyny	Wysypka, łysienie		Zespół Stevensa-Johnsona †, rumień wielopostaciowy †, pęcherzowe zapalenie skóry †	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Zapalenie kostno-stawowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów		Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej †	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy †** Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) †	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zatrzymanie moczu, torbiel nerkowa			
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Ból w miednicy			
<b>Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka, objawy grypopodobne**, obrzęki obwodowe, osłabienie, pragnienie	Obniżona temperatura ciała			
<b>Badania</b>	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększone stężenie kreatyniny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała			
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		Uraz, ból w miejscu podania			

\*\*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano w po wprowadzeniu do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Hipokalcemia

Zmniejszonemu wydalaniu wapnia przez nerki często towarzyszy zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy, niewymagające postępowania leczniczego. Stężenie wapnia w surowicy może obniżyć się do wartości poniżej dolnej granicy zakresu wartości prawidłowych.

### Objawy grypopodobne

Obserwowano objawy grypopodobne takie jak gorączka, dreszcze, bóle kości i (lub) bóle mięśni. W większości przypadków nie wymagały one swoistego leczenia i ustępowały po kilku godzinach/dniach.

### Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

### Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym

### Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Jak dotąd brak doświadczeń związanych z ostrym zatruciem produktem Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach przedklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby. Jeśli wystąpi istotna klinicznie hipokalcemia, należy ją skorygować podając dożylnie glukonian wapnia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05B A 06.

Kwas ibandronowy należy do bisfosfonianów, grupy związków, które swoiście oddziałują na kość. Ich wybiórcze działanie na tkankę kostną wynika z dużego powinowactwa bisfosfonianów do składników mineralnych kości. Działanie bisfosfonianów polega na hamowaniu aktywności osteoklastów; chociaż dokładny mechanizm ich działania jest nadal niewyjaśniony.

W warunkach *in vivo* kwas ibandronowy przeciwdziała niszczeniu kości wywołanemu doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, guzy lub wyciągi z guza. Hamowanie endogennej resorpcji kości zostało także udokumentowane w badaniach kinetycznych, w których zastosowano <sup>45</sup>Ca oraz w badaniach nad uwalnianiem znakowanej radioaktywnie tetracykliny wbudowanej uprzednio do kośćca.

W dawkach znacznie większych niż farmakologicznie skuteczne kwas ibandronowy nie miał wpływu na mineralizację kości.

Resorpcja kości spowodowana chorobą nowotworową charakteryzuje się nasiloną resorpcją kości, która nie jest zrównoważona odpowiednim kościotworzeniem. Kwas ibandronowy selektywnie hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając resorpcję kości i tym samym zmniejszając powikłania kostne choroby nowotworowej.

#### Badania kliniczne dotyczące leczenia hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

W badaniach klinicznych dotyczących hiperkalcemii towarzyszącej chorobie nowotworowej wykazano, że hamujące działanie kwasu ibandronowego na osteolizę spowodowaną chorobą nowotworową, a szczególnie na wywołaną przez nowotwór hiperkalcemię, charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy oraz wydalania wapnia w moczu.

W zakresie zalecanych dawek terapeutycznych, w badaniach klinicznych dotyczących chorych, u których wyjściowe skorygowane o albuminy stężenie wapnia w surowicy wynosiło  $\geq 3,0$  mmol/l, po odpowiednim nawodnieniu, obserwowano następujące odsetki odpowiedzi z odnośnymi przedziałami ufności.

Dawka kwasu ibandronowego	% pacjentów z odpowiedzią	90% przedziału ufności
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

W tej grupie pacjentów po zastosowaniu powyższych dawek, mediana czasu do uzyskania normalizacji stężenia wapnia w surowicy wynosiła 4 do 7 dni. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu (ponowne zwiększenie skorygowanego o albuminy stężenia wapnia w surowicy powyżej 3,0 mmol/l) wynosiła od 18 do 26 dni.

#### Badania kliniczne dotyczące zapobiegania zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości

W badaniach klinicznych dotyczących chorych na raka piersi z przerzutami do kości wykazano, że istnieje zależny od dawki hamujący wpływ na osteolizę kości, wyrażony przez markery resorpcji kości, i zależny od dawki wpływ na występowanie zdarzeń kostnych.

Zapobieganie zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, przez podawanie produktu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie, oceniane było w jednym randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy, trwającym 96 tygodni. Chore na raka piersi z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do kości randomizowano do grupy otrzymującej placebo (158 chorych) lub do grupy otrzymującej produkt Bondronat w dawce 6 mg (154 chore). Wyniki tego badania przedstawiono poniżej.

#### *Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności*

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (ang. Skeletal Morbidity Period Rate - SMPR). Był to złożony punkt końcowy, na który składały się następujące zdarzenia związane z kośćcem (ang. Skeletal Related Events - SRE) -:

- napromienianie kości w celu leczenia złamań/złamań zagrażających
- leczenie chirurgiczne złamań kości
- złamania kręgow
- złamania innych niż kręgi kości

W analizie SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu, mogło być związane ze sobą. Dlatego też, incydenty mnogie były liczone do celów tej analizy tylko raz. Dane z tego badania wykazały zmienną korzyść ze stosowania produktu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie, w porównaniu do

placebo, w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) z uwzględnieniem czynnika czasu ( $p=0,004$ ). Liczba zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) była także znamienne zmniejszona w grupie otrzymującej produkt Bondronat w dawce 6 mg, i obserwowano 40% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,6;  $p=0,003$ ). Wyniki badania skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2 Skuteczność (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)**

	Wszystkie zdarzenia związane z kośćcem (SRE)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Wartość p
SMPR (na 1 pacjenta rocznie)	1,48	1,19	$p=0,004$
Liczba zdarzeń (na pacjenta)	3,64	2,65	$p=0,025$
Ryzyko względne SRE	-	0,60	$p=0,003$

*Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności*

Wykazano znamienne statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku stosowania produktu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie w porównaniu z placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż obserwowano przed leczeniem stwierdzano stale, przez cały okres badania i towarzyszyło mu znamienne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych. Do pogorszenia jakości życia dochodziło znamienne rzadziej w grupie otrzymującej Bondronat niż w grupie otrzymującej placebo. Tabelaryczne zestawienie wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)**

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Wartość p
Bóle kostne*	0,21	-0,28	$p<0,001$
Zużycie leków przeciwbólowych*	0,90	0,51	$p=0,083$
Jakość życia*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

\*Średnia zmiana między oceną przed leczeniem, a ostatnią oceną.

U chorych leczonych produktem Bondronat obserwowano znaczące obniżenie stężenia markerów resorpcji kostnej w moczu (pirydynolina i deoksypirydynolina), które było znamienne statystycznie w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

W badaniu obejmującym 130 pacjentek z rozsiałym rakiem piersi, porównywano bezpieczeństwo stosowania produktu Bondronat podawanego we wlewie w ciągu 1 godziny z bezpieczeństwem jego stosowania po podaniu we wlewie w ciągu 15 minut. Nie stwierdzono różnic wartości wskaźników czynności nerek. Ogólna charakterystyka zdarzeń niepożądanych po podaniu kwasu ibandronowego w 15-minutowym wlewie była zgodna ze znaną charakterystyką bezpieczeństwa po stosowaniu dłuższych czasów wlewu. Nie stwierdzono także żadnych zagrożeń związanych ze stosowaniem 15-minutowego czasu wlewu.

Nie badano 15-minutowego czasu wlewu u pacjentów z chorobą nowotworową i z klirensiem kreatyniny  $< 50$  ml/min.



*Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2).*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Bondronat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu w 2 godzinnych wlewach kwasu ibandronowego w dawkach 2 mg, 4 mg i 6 mg, parametry farmakokinetyczne są proporcjonalne do podanej dawki.

### *Dystrybucja*

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy jest szybko wiązany przez kości lub wydzielany do moczu. U ludzi pozorna końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l, a ilość dawki docierającej do kości oszacowano na 40-50% dawki krążącej. Wiązanie z białkami w ludzkim osoczu wynosi około 87% przy stężeniach terapeutycznych i z tego względu interakcje z innymi produktami leczniczymi z powodu wzajemnego wypierania są mało prawdopodobne.

### *Metabolizm*

Brak dowodów na to, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt lub ludzi.

### *Eliminacja*

Zakres obserwowanych wyznaczonych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki oraz od czułości metody oznaczania, lecz wyznaczony końcowy okres półtrwania zawiera się na ogół w zakresie 10-60 godzin. Jednakże, stężenia w osoczu we wczesnym okresie po podaniu obniżają się szybko, osiągając 10% wartości szczytowej w ciągu 3 i 8 godzin, odpowiednio, po podaniu dożylnym lub doustnym. Nie obserwowano gromadzenia leku w organizmie, podczas podawania kwasu ibandronowego dożylnie, raz na 4 tygodnie przez 48 tygodni chorym z przerzutami nowotworowymi do kości.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest niski o średnich wartościach w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) stanowi 50-60% klirensu całkowitego i jest związany z klirensem kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem nerkowym odzwierciedla wychwyty przez kości.

Wydaje się, że droga wydalania nerkowego produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych układów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych. Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

### *Farmakokinetyka w specjalnych populacjach chorych*

#### *Płeć*

Dostępność biologiczna oraz farmakokinetyka kwasu ibandronowego są podobne u mężczyzn i kobiet.

#### *Rasa*

Brak dowodów na istnienie istotnych klinicznie różnic w działaniu kwasu ibandronowego u rasy azjatyckiej i rasy kaukaskiej. Dostępne są jedynie nieliczne dane dotyczące chorych pochodzenia afrykańskiego.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Całkowity wpływ kwasu ibandronowego na organizm u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, zależy od wartości klirensu kreatyniny (CL<sub>Cr</sub>). U osób z ciężką niewydolnością nerek (średni szacowany CL<sub>Cr</sub> = 21,2 ml/min) skorygowana względem dawki średnia wartość AUC<sub>0-24h</sub> była zwiększona o 110% w porównaniu do zdrowych ochotników. W klinicznym badaniu farmakologicznym WP18551 po jednorazowej dożylniej dawce 6 mg (15-minutowy wlew), średnia wartość AUC<sub>0-24</sub> wzrosła o 14% i 86% odpowiednio u pacjentów z łagodną (średni szacunkowy CL<sub>Cr</sub>=68,1 ml/min) i umiarkowaną (średni szacunkowy CL<sub>Cr</sub>=41,2 ml/min) niewydolnością nerek w porównaniu do zdrowych ochotników (średni szacunkowy CL<sub>Cr</sub>=120 ml/min). Nie zaobserwowano

wzrostu średniej wartości  $C_{max}$  u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, natomiast zaobserwowano jej zwiększenie o 12% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ( $CLCr \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CLCr \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ( $CLCr < 30$  ml/min) leczonych w celu prewencji zdarzeń kostnych w przebiegu rozlanego raka piersi zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)*

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, ponieważ nie jest on metabolizowany, lecz jest usuwany w wyniku wydzielenia przez nerki i wychwytu do kości. Z tego względu nie jest konieczne dostosowywanie dawek u chorych z niewydolnością wątroby. Co więcej, jako że wiązanie kwasu ibandronowego z białkami wynosi 87% przy stężeniach terapeutycznych, jest mało prawdopodobne, aby hipoproteinemia w ciężkich chorobach wątroby prowadziła do znamienego klinicznie zwiększenia stężenia wolnego leku w osoczu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)*

W analizie wielowariantowej nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Jako że czynność nerek pogarsza się wraz z wiekiem, jest to jedyny czynnik, który powinien być brany pod uwagę (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

#### *Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.1)*

Brak danych dotyczących stosowania produktu Bondronat u chorych w wieku poniżej 18 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania w badaniach nieklinicznych obserwowano jedynie po dawkach większych niż maksymalne dawki stosowane u ludzi w stopniu wystarczającym, by uznać, że powinno mieć to niewielkie znaczenie w zastosowaniach klinicznych. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, ustalono, że nerki są podstawowym narządem narażonym na ogólnoustrojowe toksyczne działanie leku.

#### *Mutagenność/potencjalne działanie rakotwórcze:*

Nie obserwowano oznak potencjalnego działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie dostarczyły dowodów na wpływ kwasu ibandronowego na aktywność genetyczną.

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję:*

Nie obserwowano dowodów na bezpośrednią toksyczność u płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy produktów leczniczych (bisfosfonianów). Należały do nich zmniejszona liczba miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia w przebiegu naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa F1 szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Kwas octowy (99%)  
Sodu octan  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczać wyłącznie izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub 5% roztworem glukozy.

Nie należy mieszać produktu Bondronat z roztworami zawierającymi wapń.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat  
Po rekonstytucji: 24 godziny.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rekonstytucją.

Po rekonstytucji: Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za ustalenie czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiedzialna jest osoba podająca lek, i nie powinny być one dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, chyba, że odtworzenie roztworu miało miejsce w aseptycznych kontrolowanych i walidowanych warunkach

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bondronat dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek (fiolka 6 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować wprowadzanie produktu leczniczego do środowiska.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/96/012/011

EU/1/96/012/012

EU/1/96/012/013

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwy i adresy wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

### ***Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji***

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

### ***Tabletki powlekane***

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni wprowadzenie karty przypominającej dla pacjenta, dotyczącej martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bondronat 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
kwas ibandronowy

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu octan, sodu chlorek, kwas octowy i wodę do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
1 fiolka

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku  
Do podawania dożylnego, do infuzji po rozcieńczeniu

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rozpuszczeniem. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C (w lodówce)

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/96/012/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Bondronat 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
kwas ibandronowy  
podanie iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bondronat 50 mg tabletki powlekane  
kwas ibandronowy

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę powlekana zawiera 50 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Tabletka zawiera także laktozę jednowodną. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Nie ssać, nie żuć ani nie rozgniatać tabletek  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku  
Podanie doustne

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/96/012/009 28 tabletek powlekanych  
EU/1/96/012/010 84 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

bondronat 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**  
**Folia**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bondronat 50 mg tabletki powlekane  
kwas ibandronowy

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Pn  
Wt  
Śr  
Cz  
Pt  
So  
Nd

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
kwas ibandronowy

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu octan, sodu chlorek, kwas octowy i wodę do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
1 fiolka  
5 fiolek  
10 fiolek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku  
Do podawania dożylnego, do infuzji po rozcieńczeniu

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (Exp)



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania przed rozpuszczeniem.. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce)

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/96/012/011: 1 fiolka  
EU/1/96/012/012: 5 fiolek  
EU/1/96/012/013: 10 fiolek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA  
CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
kwas ibandronowy  
podanie iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

6 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Bondronat 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas ibandronowy

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Bondronat i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondronat
3. Jak stosować Bondronat
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bondronat
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Bondronat i w jakim celu się go stosuje

Bondronat zawiera substancję czynną kwas ibandronowy. Należy do grupy leków, zwanych bisfosfonianami.

Bondronat jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono raka piersi, który przeniósł się do kości (zwany „przerzutami do kości”).

- Pomaga zapobiegać złamaniom kostnym
- Pomaga zapobiegać powikłaniom kostnym, wymagającym leczenia chirurgicznego lub napromieniania.

Bondronat może być również przepisany w przypadku podwyższonego stężenia wapnia w surowicy spowodowanego nowotworami.

Działanie leku Bondronat polega na hamowaniu zwiększonej utraty wapnia z kości. To zapobiega osłabieniu kości.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondronat

##### Kiedy nie stosować leku Bondronat

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje lub występowało małe stężenie wapnia w surowicy.

Nie należy przyjmować leku w przypadku, gdy występował którykolwiek z wymienionych powyżej objawów. W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem leku Bondronat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki i (lub) żuchwy (uszkodzenie kości szczęki i (lub) żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane u pacjentów przyjmujących lek Bondronat, z powodu schorzeń związanych z chorobą nowotworową po jego wprowadzeniu do obrotu. Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiegokolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie przechodził kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli był wcześniej leczony bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma zdiagnozowanego raka.

Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Bondronat.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjent używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjenci w czasie leczenia stomatologicznego lub pacjenci przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinni poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Bondronat.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy.

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Bondronat:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na inne bisfosfoniany
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D, wapnia lub innego zaburzenia przemiany mineralnej
- w przypadku występowania choroby nerek
- jeśli pacjent ma choroby serca i lekarz zalecił, aby ograniczyć spożycie płynów

Przypadki poważnych, czasem śmiertelnych, reakcji alergicznych odnotowano w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Jeżeli u pacjenta wystąpi jeden z następujących objawów: duszność/trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w gardle, obrzęk języka, zawroty głowy, uczucie utraty świadomości, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, wysypka na ciele, nudności i wymioty, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (patrz punkt 4).

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy stosować leku Bondronat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Bondronat a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Bondronat może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Bondronat.

**W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę**, jeśli pacjent przyjmuje antybiotyki z grupy „aminoglikozydów”, np. gentamycynę. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania aminoglikozydów i leku Bondronat, gdyż mogą powodować obniżenie stężenia wapnia w surowicy.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy stosować leku Bondronat u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę oraz u kobiet karmiących piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Bondronat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chce prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny lub urządzenia w ruchu.

**Stężenie sodu w leku Bondronat wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu (ang. sodium-free).**

## **3. Jak stosować lek Bondronat**

### **Stosowanie leku**

- Lek Bondronat podawany jest przez lekarza lub personel medyczny, który ma doświadczenie w leczeniu raka
- Lek Bondronat podawany jest w postaci wlewu dożylnego.

Lekarz może zlecać regularnie badania krwi podczas leczenia lekiem Bondronat. Badania są wykonywane, aby upewnić się, że dawka leku Bondronat jest właściwa.

### **Ile leku należy przyjąć**

Lekarz określi ilość leku Bondronat, jaką pacjent będzie otrzymywał w zależności od choroby. Jeśli u pacjenta stwierdzono raka piersi z przerzutami do kości, zalecana dawka to 3 fiołki (6 mg) co 3-4 tygodnie, w postaci wlewu dożylnego trwającego nie krócej niż 15 minut.

Jeśli z powodu nowotworu występuje zwiększone stężenie wapnia we krwi, zalecana dawka to 1 fiołka (2 mg) lub 2 fiołki (4 mg), zależnie od ciężkości choroby. Lek należy podać w postaci wlewu dożylnego trwającego ponad dwie godziny. Powtórzenie dawki może być rozważane w przypadku niedostatecznej skuteczności leczenia lub nawrotu choroby.

W przypadku pacjenta z chorobą nerek lekarz może zmodyfikować dawkę i czas trwania wlewu..

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących poważnych objawów niepożądanych - może wystąpić konieczność natychmiastowego podania leków:**

**Rzadko** (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej

**Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki i (lub) żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki i (lub) żuchwy (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki i (lub) żuchwy)
- jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu
- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, wraz z trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o wystąpieniu ciężkiej, potencjalnie zagrażającej życiu, reakcji alergicznej (patrz punkt 2)
- ciężkie niepożądane reakcje skórne.

**Częstość nieznana** (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- napad astmy.

**Inne możliwe działania niepożądane****Często** (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i pobołowania mięśni oraz stawów. Te objawy zwykle ustępują w ciągu kilku godzin lub dni. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakkolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wzrost temperatury ciała
- ból żołądka lub ból brzucha, niestrawność, nudności, wymioty lub biegunka (luźne stolce)
- małe stężenie wapnia lub fosforanów we krwi
- zmiany wyników badań krwi, takich jak gamma glutamylotransferazy lub kreatyniny
- zaburzenia rytmu serca: blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego
- ból kości lub mięśni
- ból głowy, zawroty głowy lub uczucie osłabienia
- uczucie pragnienia, ból gardła, zaburzenia w odczuwaniu smaku
- obrzęki nóg lub stóp
- bóle stawowe, zapalenie stawów lub inne problemy dotyczące stawów
- zaburzenia czynności przytarczyc
- stłuczenia
- zakażenia
- zaburzenia wzroku zwane zaćmą
- choroby skórne
- choroby dotyczące zębów.

**Niezbyt często** (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- drżenia, dreszcze
- niska temperatura ciała (hipotermia)
- zaburzenia w naczyniach krwionośnych mózgu (zaburzenia mózgowo-naczyniowe – udar lub krwawienie do mózgu)
- zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym kołatanie serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze, zylaki)
- zmiany w wynikach badań krwi (anemia)
- zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi
- zatrzymanie płynu i obrzęk (obrzęk limfatyczny)
- płyn w płucach
- choroby dotyczące żołądka takie jak, zapalenie żołądka i jelit lub zapalenie żołądka
- kamienie żółciowe
- niemożność oddania moczu, zapalenie pęcherza
- migrena
- nerwobóle, zaburzenia korzonków nerwowych
- głuchota



- zwiększona wrażliwość na dźwięk, zmiany smaku, węchu
- trudności w przełykaniu
- owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg, („zapalenie warg”), pleśniawki
- świąd lub drętwienie wokół ust
- ból w okolicy miednicy, upławy, świąd lub ból pochwy
- łagodny rozrost skóry
- utrata pamięci
- zaburzenia snu, lęk, chwiejność emocjonalna, zmiany nastroju,
- wysypka skórna
- wypadanie włosów
- ból w miejscu podania
- utrata masy ciała
- torbiel nerkowa (woreczek wypełniony płynem w nerce).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V\\*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Bondronat**

- Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu oraz na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca
- Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce)
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór nie jest przejrzysty lub zawiera cząstki.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Bondronat**

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Jedna fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej)
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas octowy, sodu octan oraz woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Bondronat i co zawiera opakowanie**

Bondronat jest bezbarwnym, przejrzystym roztworem. Bondronat dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1 fiolkę (fiolka 2 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylovej).

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

Atnahs Pharma Denmark ApS

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego**

### **Dawkowanie: Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości**

Zalecaną dawką w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawkę należy podać we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ( $CLCr \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CLCr \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ( $CLCr < 30$  ml/min) leczenie skierowane na prewencję zdarzeń kostnych w przebiegu raka piersi z przerzutami do kości powinno być prowadzone zgodnie z zaleconym poniżej dawkowaniem:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie	Objętość wlewu <sup>1</sup> i czas <sup>2</sup>
$50 \leq CLCr < 80$	6 mg (6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
$30 \leq CLCr < 50$	4 mg (4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 ml / 1 godzinę
$< 30$	2 mg (2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 ml / 1 godzinę

<sup>1</sup> 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

<sup>2</sup> Podawanie co 3 do 4 tygodni

Nie badano stosowania 15-minutowego wlewu u pacjentów z rakiem z  $CLCr < 50$  ml/min.

### **Dawkowanie: Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową**

Lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podawany jest zazwyczaj w warunkach szpitalnych. Dawka leku określana jest przez lekarza, który bierze pod uwagę poniższe czynniki.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bondronat pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy wziąć pod uwagę zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. U większości pacjentów z nasiloną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin \*  $\geq 3$  mmol/l lub  $\geq 12$  mg/dl) wystarczającą dawką pojedynczą jest dawka 4 mg. U pacjentów z umiarkowaną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin  $< 3$  mmol/l lub  $< 12$  mg/dl) dawka skuteczna wynosi 2 mg. Największą stosowaną w badaniach klinicznych dawką było 6 mg, lecz zastosowanie takiej dawki nie zwiększa skuteczności leczenia.

\*Należy zauważyć, że stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin obliczane jest w następujący sposób:

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l) = Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l) – [0,02 x stężenie albumin (g/l)] + 0,8

**lub**

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl) = Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl) + 0,8 x [4 – stężenie albumin (g/dl)]

Aby stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin wyrażone w mmol/l przeliczyć na mg/dl, należy wartość w mmol/l pomnożyć przez 4.

W większości przypadków podwyższone stężenie wapnia w surowicy może ulec obniżeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin do wartości powyżej 3 mmol/l) po podaniu dawek 2 mg i 4 mg wynosiła 18-19 dni. Po podaniu dawki 6 mg mediana czasu do nawrotu wynosiła 26 dni.

### **Sposób i droga podania**

Lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym.

W tym celu należy przygotować zawartość fiolki w następujący sposób:

- zapobieganie incydentom ze strony układu kostnego u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości – dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5% roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór podawać przez co najmniej 15 minut. Patrz również powyżej dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek
- Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową – dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5% roztworu glukozy; należy podawać przez 2 godziny.

Uwaga:

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji można mieszać wyłącznie z izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub z 5% roztworem glukozy. Roztworów zawierających wapń nie należy mieszać z lekiem Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Rozcieńczone roztwory przeznaczone są do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystych roztworów, nie zawierających cząstek stałych.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu produkt został natychmiast użyty (patrz punkt 5 tej ulotki "Jak przechowywać lek Bondronat").

Bondronat koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być zawsze podawany w postaci infuzji dożylny. Należy zawsze upewnić się, że produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie jest podawany dotętniczo, jak również poza żyłę, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia tkanek.

### **Częstość podawania**

W celu leczenia hiperkalcemii spowodowanej nowotworem, lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podaje się zazwyczaj w pojedynczym wlewie.

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, infuzje leku Bondronat powtarzane są w odstępach 3-4 tygodniowych.

**Czas trwania leczenia**

U ograniczonej liczby chorych (50 pacjentów) podano drugi wlew leku z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia.

U chorych na raka piersi z przerzutami do kości wlewy leku Bondronat powinny być podawane co 3-4 tygodnie. W badaniach klinicznych leczenie kontynuowano przez okres do 96 tygodni.

**Przedawkowanie**

Jak dotąd brak jest doświadczeń związanych z ostrym zatruciem lekiem Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach przedklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby.

W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie hipokalcemii (bardzo małe stężenia wapnia w surowicy), należy ją skorygować przez dożylne podanie glukonianu wapnia.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### **Bondronat 50 mg tabletki powlekane** kwas ibandronowy

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Bondronat i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondronat
3. Jak stosować Bondronat
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bondronat
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Bondronat i w jakim celu się go stosuje**

Bondronat zawiera substancję czynną kwas ibandronowy. Należy do grupy leków, zwanych bisfosfonianami.

Bondronat jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono raka piersi, który przeniósł się do kości (zwany „przerzutami do kości”).

- Pomaga zapobiegać złamaniom kostnym
- Pomaga zapobiegać powikłaniom kostnym, wymagającym leczenia chirurgicznego lub napromieniania.

Działanie leku Bondronat polega na hamowaniu zwiększonej utraty wapnia z kości. To zapobiega osłabieniu kości.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondronat**

##### **Kiedy nie stosować leku Bondronat**

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia przełyku/ przewodu, którym przechodzi pokarm takie jak zwężenie lub utrudnione przełykanie
- jeśli pacjent nie jest w stanie utrzymać pozycji stojącej lub siedzącej nieprzerwanie przynajmniej przez jedną godzinę (60 minut)
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowało małe stężenie wapnia w surowicy.

Nie należy przyjmować leku w przypadku, gdy występował którykolwiek z wymienionych powyżej objawów. W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem leku Bondronat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki i (lub) żuchwy (uszkodzenie kości szczęki i (lub) żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane u pacjentów przyjmujących lek Bondronat z powodu schorzeń związanych z chorobą nowotworową, po jego wprowadzeniu do obrotu. Martwica kości szczęki lub żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki lub żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiegokolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie przechodził kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli był wcześniej leczony bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma rozpoznane raka.

Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Bondronat.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjent używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjenci w czasie leczenia stomatologicznego lub pacjenci przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinni poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Bondronat.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, nieogojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy.

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Bondronat:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na inne bisfosfoniany
- w przypadku występowania jakichkolwiek zaburzeń związanych z przełykaniem lub trawieniem
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D lub innego zaburzenia przemiany mineralnej
- w przypadku występowania choroby nerek.

Może wystąpić podrażnienie, zapalenie lub owrzodzenie przełyku, objawiające się często silnym bólem w klatce piersiowej, silnym bólem po przełknięciu pokarmu i (lub) napoju, silnymi nudnościami lub wymiotami, szczególnie w przypadku, kiedy pacjent nie wypił pełnej szklanki wody i (lub) kiedy położył się w ciągu godziny po przyjęciu leku Bondronat. Jeśli wystąpią wymienione objawy należy przerwać stosowanie leku Bondronat i natychmiast zgłosić się do lekarza (patrz punkt 3 i 4).

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy stosować leku Bondronat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18.lat.

### **Lek Bondronat a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Bondronat może

wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Bondronat.

**W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę**, jeśli przyjmuje się którykolwiek z poniżej wymienionych leków:

- preparaty uzupełniające niedobory zawierające wapń, magnez, żelazo lub glin
- kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) takie jak kwas acetylosalicylowy, ibuprofen lub naproksen. NLPZ i Bondronat mogą powodować podrażnienie żołądka i jelit
- antybiotyk z grupy aminoglikozydów, np. gentamycynę. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania aminoglikozydów i leku Bondronat, gdyż mogą powodować obniżenie stężenia wapnia w surowicy.

Przyjmowanie leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego np. cymetydyny, ranitydyny, może nieznacznie nasilać działanie leku Bondronat.

### **Stosowanie leku Bondronat z jedzeniem i pić**

Nie należy stosować produktu Bondronat z jedzeniem lub z jakimikolwiek innymi napojami z wyjątkiem wody, gdyż Bondronat jest mniej skuteczny, jeśli przyjmuje się go z posiłkiem lub napojem (patrz punkt 3).

Produkt Bondronat należy przyjmować co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku, napoju, przyjęciu innego leku lub suplementu (np. produktu zawierającego wapń (mleko), glin, magnez i żelazo), z wyjątkiem wody. Po zażyciu tabletki, należy odczekać co najmniej 30 minut. Następnie można spożyć pierwszy posiłek i napój, a także przyjmować leki lub suplementy (patrz punkt 3).

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy stosować leku Bondronat u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę oraz u kobiet karmiących piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Bondronat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent prowadzi pojazdy i obsługuje maszyny lub urządzenia w ruchu.

### **Lek Bondronat zawiera laktozę**

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję lub niezdolność trawienia niektórych cukrów, (np. nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy) należy o tym fakcie powiadomić lekarza przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować lek Bondronat**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Produkt Bondronat należy przyjmować co najmniej 6 godzin po ostatnim posiłku, napoju, przyjęciu innego leku lub suplementu, z wyjątkiem wody. Nie należy pić wody o wysokim stężeniu wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu jest duże stężenie wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o małej zawartości soli mineralnych.

Lekarz może zlecać regularnie badania krwi podczas leczenia lekiem Bondronat. Badania są wykonywane, aby upewnić się, że przyjmowana dawka leku jest właściwa.



### **Stosowanie leku**

Jest ważne, by przyjmować lek Bondronat we właściwym czasie i we właściwy sposób. Spowodowane jest to możliwością wystąpienia podrażnienia, zapalenia lub owrzodzenia przełyku.

Aby zmniejszyć ryzyko, należy przestrzegać poniższych instrukcji:

- Tabletkę należy przyjąć zaraz po wstaniu rano przed spożyciem pierwszego posiłku, napoju, przyjęciem innego leku lub suplementu diety
- Tabletkę należy przyjąć popijając wyłącznie pełną szklanką wody (około 200 ml). Nie należy przyjmować tabletki z jakimkolwiek napojem innym niż woda
- Tabletkę należy połknąć w całości. Nie wolno żuć, ssać, rozgniatać ani pozwolić, aby tabletką rozpuściła się w ustach
- Po przyjęciu tabletki należy odczekać co najmniej 30 minut. Wtedy pacjent może, przyjąć swój pierwszy posiłek, napój lub inny lek czy suplement diety
- Podczas przyjmowania tabletki należy być w pozycji spionizowanej (siedzącej lub stojącej) i pozostać w pozycji spionizowanej przez przynajmniej jedną godzinę (60 minut) po przyjęciu tabletki. W innym przypadku część leku może przemieścić się z powrotem do przełyku/przewodu, którym przechodzi.

### **Ile leku należy przyjąć**

Zazwyczaj przyjmuje się jedną tabletkę leku Bondronat każdego dnia. W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek lekarz może zmniejszyć dawkę do jednej tabletki co drugi dzień. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek, lekarz może zmniejszyć dawkę do jednej tabletki w tygodniu.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bondronat**

W przypadku omyłkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek, należy skontaktować się natychmiast z lekarzem lub zgłosić do szpitala. Przed wyjściem należy wypić pełną szklankę mleka. Nie należy wywoływać wymiotów. Nie należy się kłaść.

### **Pominięcie zastosowania leku Bondronat**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent przyjmuje tabletkę codziennie, należy zupełnie ominąć zapomnianą dawkę. Od następnego dnia przyjmować lek jak zazwyczaj. W przypadku, gdy lek pacjent przyjmuje co drugi dzień lub raz w tygodniu, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Przerwanie stosowania leku Bondronat**

Należy kontynuować przyjmowanie leku Bondronat tak długo, jak długo zaleca lekarz. Lek wykazuje skuteczność tylko wtedy, gdy jest przyjmowany regularnie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast powiadomić pielęgniarkę lub lekarza jeśli wystąpi jakiegokolwiek z poniższych ciężkich zdarzeń niepożądanych, gdyż może być niezbędna natychmiastowa pomoc medyczna:**

**Często** (mogą dotyczyć 1 na 10 osób):

- mdłości, zgaga i dyskomfort podczas połykania (zapalenie przełyku/przewodu, którym przechodzi pokarm).

**Niezbyt często** (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- silny ból brzucha z możliwym krwawieniem. Może być to objawem owrzodzenia początkowego odcinka jelit (dwunastnicy) z krwawieniem lub zapalenia żołądka.

**Rzadko** (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

**Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób):

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki i (lub) żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki i (lub) żuchwy (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki i (lub) żuchwy)
- jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu
- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, napad astmy i trudności w oddychaniu. Może to świadczyć o wystąpieniu ciężkiej, potencjalnie zagrażającej życiu, reakcji uczuleniowej
- ciężkie niepożądane reakcje skórne.

**Częstość nieznana** (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- napad astmy.

#### **Inne możliwe działania niepożądane**

**Często** (mogą dotyczyć 1 na 10 osób):

- ból brzucha, niestrawność
- małe stężenie wapnia we krwi
- osłabienie.

**Niezbyt często** (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- ból w klatce piersiowej
- uczucie świądu lub mrowienia skóry (parestezje)
- objawy grypopodobne, złe samopoczucie oraz bóle
- suchość w ustach, zaburzenia smaku lub trudności w przełykaniu
- anemia (niedokrwistość)
- duże stężenie mocznika oraz wysokie stężenie hormonu przytarczyc.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V\\*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Bondronat**

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, zamieszczonego na blistrze i na pudełku tekturowym po:EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Bondronat**

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Każda tabletką powlekana zawiera 50 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

Pozostałe składniki to:

- rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, powidon, celuloza, mikrokrystaliczna, krospowidon, kwas stearynowy, krzemionka koloidalna bezwodna
- powłoka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), talk, makrogol 6000.

### **Jak wygląda lek Bondronat i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane są podłużne, białe lub prawie białe, z wytłoczonym symbolem L2/IT. Są pakowane w opakowania zawierające 28 lub 84 tabletki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

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

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

#### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas ibandronowy

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Bondronat i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondronat
3. Jak stosować Bondronat
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bondronat
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Bondronat i w jakim celu się go stosuje

Bondronat zawiera substancję czynną kwas ibandronowy. Należy do grupy leków, zwanych bisfosfonianami.

Bondronat jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono raka piersi, który przeniósł się do kości (zwany „przerzutami do kości”).

- Pomaga zapobiegać złamaniom kostnym
- Pomaga zapobiegać powikłaniom kostnym, wymagającym leczenia chirurgicznego lub napromieniania.

Bondronat może być również przepisany w przypadku podwyższonego stężenia wapnia w surowicy spowodowanego nowotworami.

Działanie leku Bondronat polega na hamowaniu zwiększonej utraty wapnia z kości. To zapobiega osłabieniu kości.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondronat

##### Kiedy nie stosować leku Bondronat

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje lub występowało małe stężenie wapnia w surowicy.

Nie należy przyjmować leku w przypadku, gdy występował którykolwiek z wymienionych powyżej objawów. W przypadku wątpliwości przed zastosowaniem leku Bondronat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki i (lub) żuchwy (uszkodzenie kości szczęki i (lub) żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane u pacjentów przyjmujących lek Bondronat z powodu schorzeń związanych z chorobą nowotworową, po jego wprowadzeniu do obrotu. Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiegokolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie przechodził kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli był wcześniej leczony bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma rozpoznane raka.

Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Bondronat.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjent używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjenci w czasie leczenia stomatologicznego lub pacjenci przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinni poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Bondronat.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy.

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Bondronat:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie na inne bisfosfoniany
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D, wapnia lub innego zaburzenia przemiany mineralnej
- w przypadku występowania choroby nerek
- jeśli pacjent ma choroby serca i lekarz zalecił, aby ograniczyć spożycie płynów.

Przypadki poważnych, czasem śmiertelnych, reakcji alergicznych odnotowano w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Jeżeli u pacjenta wystąpi jeden z następujących objawów: duszność/trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w gardle, obrzęk języka, zawroty głowy, uczucie utraty świadomości, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, wysypka na ciele, nudności i wymioty, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (patrz punkt 4).

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy stosować leku Bondronat u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18.lat.

### **Lek Bondronat a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Bondronat może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Bondronat.

**W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę**, jeśli pacjent przyjmuje antybiotyki z grupy „aminoglikozydów”, np. gentamycynę. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania aminoglikozydów i leku Bondronat, gdyż mogą powodować obniżenie stężenia wapnia w surowicy.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie należy stosować leku Bondronat u kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę oraz u kobiet karmiących piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Bondronat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chce prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny lub urządzenia w ruchu.

**Stężenie sodu w leku Bondronat wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce, co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu (ang. sodium-free).**

## **3. Jak stosować lek Bondronat**

### **Stosowanie leku**

- Lek Bondronat podawany jest przez lekarza lub personel medyczny, który ma doświadczenie w leczeniu nowotworu
- Lek Bondronat podawany jest w postaci wlewu dożylnego.

Lekarz może zlecać regularnie badania krwi podczas leczenia lekiem Bondronat. Badania są wykonywane, aby upewnić się, że dawka leku Bondronat jest właściwa.

### **Ile leku należy przyjąć**

Lekarz określi ilość leku Bondronat, jaką pacjent będzie otrzymywał, w zależności od choroby. Jeśli u pacjenta stwierdzono raka piersi z przerzutami do kości, zalecana dawka to 1 fiołka (6 mg) co 3-4 tygodnie, w postaci wlewu dożylnego trwającego nie krócej niż 15 minut.

Jeśli z powodu nowotworu występuje zwiększone stężenie wapnia we krwi, zalecana dawka to pojedyncze podanie 2 mg lub 4 mg, zależnie od ciężkości choroby. Lek powinien być podany w postaci wlewu dożylnego trwającego ponad dwie godziny. Powtórzenie dawki może być rozważane w przypadku niedostatecznej skuteczności leczenia lub nawrotu choroby.

W przypadku pacjenta z chorobą nerek lekarz może zmodyfikować dawkę i czas trwania wlewu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub, pielęgniarkę jeśli zauważy się którykolwiek z następujących poważnych objawów niepożądanych - może wystąpić konieczność natychmiastowego podania leków:**

**Rzadko** (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

**Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki i (lub) żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki lub żuchwy (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki i (lub) żuchwy)
- jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu
- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, wraz z trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o wystąpieniu potencjalnie zagrażającej życiu reakcji alergicznej (patrz punkt 2)
- ciężkie niepożądane reakcje skórne.

**Częstość nieznana** (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- napad astmy.

**Inne możliwe działania niepożądane****Często** (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i pobolewania mięśni oraz stawów. Te objawy zwykle ustępują w ciągu kilku godzin lub dni. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakkolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wzrost temperatury ciała
- ból żołądka lub ból brzucha, niestrawność, nudności, wymioty lub biegunka (luźne stolce)
- małe stężenie wapnia lub fosforanów we krwi
- zmiany wyników badań krwi, takich jak gamma glutamylotransferazy lub kreatyniny
- zaburzenia rytmu serca: blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego
- ból kości lub mięśni
- ból głowy, zawroty głowy lub uczucie osłabienia
- uczucie pragnienia, ból gardła, zaburzenia w odczuwaniu smaku
- obrzęki nóg lub stóp
- bóle stawowe, zapalenie stawów lub inne problemy dotyczące stawów
- zaburzenia czynności przytarczyc
- stłuczenia
- zakażenia
- zaburzenia wzroku zwane zaćmą
- choroby skórne
- choroby dotyczące zębów.

**Niezbyt często** (może dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- drżenia, dreszcze
- niska temperatura ciała (hipotermia)
- zaburzenia w naczyniach krwionośnych mózgu (zaburzenia mózgowo-naczyniowe – udar lub krwawienie do mózgu)
- zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym kołatanie serca, zawał serca, nadciśnienie tętnicze, zylaki)
- zmiany w wynikach badań krwi (anemia)
- zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi
- zatrzymanie płynu i obrzęk (obrzęk limfatyczny)
- płyn w płucach
- problemy dotyczące żołądka takie jak, zapalenie żołądka i jelit lub zapalenie żołądka
- kamienie żółciowe
- niemożność oddania moczu, zapalenie pęcherza
- migrena
- nerwobóle, zaburzenia korzonków nerwowych
- głuchota
- zwiększona wrażliwość na dźwięk, zmiany smaku, węchu

- trudności w przełykaniu
- owrzodzenie jamy ustnej, obrzęk warg, („zapalenie warg”), pleśniawki
- świąd lub drętwienie wokół ust
- ból w okolicy miednicy, upławy, świąd lub ból pochwy
- łagodny rozrost skóry
- utrata pamięci
- zaburzenia snu, lęk, chwiejność emocjonalna, zmiany nastroju,
- wysypka skórna
- wypadanie włosów
- ból w miejscu podania
- utrata masy ciała
- torbiel nerkowa (woreczek wypełniony płynem w nerce).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V\\*](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Bondronat**

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu oraz na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca
- Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce)
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór nie jest przejrzysty lub zawiera cząstki.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Bondronat**

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Jedna fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej)
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas octowy, sodu octan oraz woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Bondronat i co zawiera opakowanie**

Bondronat jest bezbarwnym, przejrzystym roztworem. Bondronat dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1, 5 i 10 fiolek (fiolka 6 ml ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### **Podmiot odpowiedzialny**

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

#### **Wytwórca**

Atnahs Pharma Denmark ApS



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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.**

**Dawkowanie: Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości**

Zalecaną dawką w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawkę należy podać we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut.

*Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek ( $CLCr \geq 50$  i  $< 80$  ml/min) nie jest konieczne korygowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $CLCr \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ( $CLCr < 30$  ml/min) leczenie skierowane na prewencję zdarzeń kostnych w przebiegu raka piersi z przerzutami do kości powinno być prowadzone zgodnie z zaleconym poniżej dawkowaniem:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie	Objętość wlewu <sup>1</sup> i czas <sup>2</sup>
$50 \leq CLCr < 80$	6 mg (6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	100 ml / 15 minut
$30 \leq CLCr < 50$	4 mg (4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 ml / 1 godzinę
$< 30$	2 mg (2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji)	500 ml / 1 godzinę

<sup>1</sup> 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

<sup>2</sup> Podawanie co 3 do 4 tygodni

Nie badano stosowania 15-minutowego wlewu u pacjentów z rakiem z  $CLCr < 50$  ml/min.

**Dawkowanie: Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową**

Lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podawany jest zazwyczaj w warunkach szpitalnych. Dawka leku określana jest przez lekarza, który bierze pod uwagę poniższe czynniki.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bondronat pacjent powinien zostać odpowiednio nawodniony roztworem chlorku sodowego o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Należy wziąć pod uwagę zarówno stopień nasilenia hiperkalcemii, jak i rodzaj nowotworu. U większości pacjentów z nasiloną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin  $\geq 3$  mmol/l lub  $\geq 12$  mg/dl) wystarczającą dawką pojedynczą jest dawka 4 mg. U pacjentów z umiarkowaną hiperkalcemią (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin  $< 3$  mmol/l lub  $< 12$  mg/dl) dawka skuteczna wynosi 2 mg. Największą stosowaną w badaniach klinicznych dawką było 6 mg, lecz zastosowanie takiej dawki nie zwiększa skuteczności leczenia.

\*Należy zauważyć, że stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin obliczane jest w następujący sposób:

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mmol/l) = Stężenie wapnia w surowicy (mmol/l) – [0,02 x stężenie albumin (g/l)] + 0,8

**lub**

Stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin (mg/dl) = Stężenie wapnia w surowicy (mg/dl) + 0,8 x [4 – stężenie albumin (g/dl)]

Aby stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin wyrażone w mmol/l przeliczyć na mg/dl, należy wartość w mmol/l pomnożyć przez 4.

W większości przypadków podwyższone stężenie wapnia w surowicy może ulec obniżeniu do wartości prawidłowych w ciągu 7 dni. Mediana czasu do nawrotu hiperkalcemii (ponowne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin do wartości powyżej 3 mmol/l) po podaniu dawek 2 mg i 4 mg wynosiła 18-19 dni. Po podaniu dawki 6 mg mediana czasu do nawrotu wynosiła 26 dni.

### **Sposób i droga podania**

Lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym.

W tym celu należy przygotować zawartość fiolki w następujący sposób:

- zapobieganie incydentom ze strony układu kostnego u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości – dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5% roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór podawać przez co najmniej 15 minut. Patrz również powyżej dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek
- leczenie hiperkalcemii wywołanej nowotworem – dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5% roztworu glukozy i podawać przez 2 godziny.

Uwaga:

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji można mieszać wyłącznie z izotonicznym roztworem chlorku sodowego lub z 5% roztworem glukozy. Roztworów zawierających wapń nie należy mieszać z lekiem Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Rozcieńczone roztwory przeznaczone są do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystych roztworów, nie zawierających cząstek stałych.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu produkt został natychmiast użyty (patrz punkt 5 tej ulotki " Jak przechowywać lek Bondronat ").

Bondronat koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być zawsze podawany w postaci infuzji dożylny. Należy zawsze upewnić się, że produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie jest podawany dotętniczo, jak również poza żyłę, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia tkanek.

### **Częstość podawania**

W celu leczenia hiperkalcemii spowodowanej nowotworem, lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podaje się zazwyczaj w pojedynczym wlewie.

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, infuzje leku Bondronat powtarzane są w odstępach 3-4 tygodniowych.

### **Czas trwania leczenia**

U ograniczonej liczby chorych (50 pacjentów) podano drugi wlew leku z powodu hiperkalcemii. Powtórne leczenie może być rozważane w przypadku nawracającej hiperkalcemii lub w razie niedostatecznej skuteczności dotychczasowego leczenia.

U chorych na raka piersi z przerzutami do kości wlewy leku Bondronat powinny być podawane co 3-4 tygodnie. W badaniach klinicznych leczenie kontynuowano przez okres do 96 tygodni.

### **Przedawkowanie**

Jak dotąd brak jest doświadczeń związanych z ostrym zatruciem lekiem Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach przedklinicznych z zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby.

W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie hipokalcemii (bardzo małe stężenia wapnia w surowicy), należy ją skorygować przez dożylną podanie glukonianu wapnia.