

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bondronat 2 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s obsahom 2 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 2 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.
Bezfarebný, číry roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bondronat je indikovaný dospelým na

- Prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zásah) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami
- Liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom s metastázami alebo bez metastáz

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacienti liečení Bondronatom majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a pripomienkovú kartu pacienta.

Liečbu Bondronatom majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčaná dávka pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg lieku, ktorý sa podáva formou intravenózneho inžekcie každé 3 až 4 týždne. Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Kratší (t.j. 15 min) čas podávania infúzie sa má použiť len u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje charakterizujúce použitie kratšieho času podávania infúzie u pacientov, u ktorých je hodnota klirensu kreatinínu nižšia ako 50 ml/min. Predpisujúci lekári majú vziať do úvahy časť *Pacienti s poruchou funkcie obličiek* (pozri časť 4.2) kvôli odporúčaniam o dávkovaní a podávaní.

Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Pred liečbou Bondronatom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zvážiť stupeň hyperkalciémie ako aj druh nádorového ochorenia. Vo všeobecnosti platí, že pacienti s osteolytickými kostnými metastázami si vyžadujú nižšie dávky ako pacienti s humorálnym typom hyperkalciémie. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín* □ 3 mmol/l alebo □ 12 mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so

stredne ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

*Poznámka: koncentrácia vápnika v sére korigovaná vzhľadom na albumín sa vypočíta nasledujúcim spôsobom:

$$\text{Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mmol/l)} = \text{vápnik v sére (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumín(g/l)}] + 0,8$$

Alebo

$$\text{Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mg/dl)} = \text{vápnik v sére (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}]$$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 až 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Bondronat infúzny koncentrát sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie počas 2 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek.

U pacientov s miernou formou poruchy funkcie obličiek ($\text{CLcr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávky. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CLcr} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poruchy funkcie obličiek ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania (pozri časť 5.2):

Klírens kreatinínu
(ml/min.)

Dávkovanie

Objem infúzie ¹ a čas ²

≥50 CLcr<80	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥30 CLcr <50	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
<30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s CLCr < 50 ml/min.

Starší ľudia (> 65 rokov)

Úprava dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Bondronatu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Obsah injekčnej liekovky sa má použiť nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí – pridáva sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 100 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 15 minút. Pozri tiež vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Liečba hyperkalcémie vyvolanej nádorom – pridáva sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 2 hodiny.

Len na jednorazové použitie. Použiť sa má len číry roztok, ktorý neobsahuje žiadne čistočky.

Bondronat infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Bondronat infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Hypokalcémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s poruchou kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby Bondronatom v prípade kostných metastáz sa má účinne liečiť hypokalcémia a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok.

U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Ak je príjem vápnika a/alebo vitamínu D zo stravy nedostatočný, pacienti majú tieto látky prijímať dodatočne.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Pri podávaní intravenózne injekcie Bondronatu má byť k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti / alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, ktorí dostávali Bondronat v liečbe osteoporózy, bola osteonekróza čeľuste (ONJ) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo obnovenie liečby sa má u pacientov s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientov s viacerými súbežnými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby Bondronatom odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

U pacientov s rizikom rozvoja ONJ sa majú pri hodnotení zvážiť nasledujúce rizikové faktory :

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorpciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorpciu kosti
- nádorové ochorenie, komorbidity (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku
- nedostatočná hygiena dutiny ústnej , periodontálne ochorenia, zle nasadajúce zubné protézy, anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky napr. extrakcie zuba

Všetci pacienti sa majú v priebehu liečby Bondronatom nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny dutiny ústnej, k preventívnym zubným prehliadkam a k okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v dutine ústnej , ako napríklad kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa rany alebo výtok. V priebehu liečby môžu byť invazívne dentálne procedúry vykonávané len po starostlivom zvážení a má sa zabrániť tomu, aby sa vykonali v krátkom odstupe od času podania Bondronatu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie ONJ má byť plán manažmentu ochorenia založený na blízkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatológa, alebo stomatochirurga so skúsenosťami v oblasti ONJ. Dočasné prerušenie liečby Bondronatom sa má zvážiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, ak je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

V súvislosti s liečbou bisfosfonátmi bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä pri dlhotrvajúcom podávaní. Medzi možné rizikové faktory osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí užívanie steroidov a chemoterapie a/alebo lokálne rizikové faktory, ako napríklad infekcia alebo trauma. Možnosť vzniku osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu je nutné zvážiť u pacientov liečených bisfosfátmi, ktorí majú ušné príznaky, vrátane chronických infekcií ucha.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylárnu časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín.

U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti (pozri časť 4.8).

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. lakťovej kosti a pľšťaly. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny

sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodromálnu bolesť. Pri zlomenine laktovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na základe klinických štúdií sa nedokázal vplyv dlhodobej liečby Bondronatom na zhoršenie funkcie obličiek. Napriek tomu na základe klinických skúseností s jednotlivými pacientami sa u pacientov liečených Bondronatom odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pre pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou neexistujú žiadne osobitné odporúčania pre dávku vzhľadom na chýbajúce klinické údaje (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhania sa má predísť nadmernej hydratácii.

Pacienti so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty

U pacientov so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty je potrebná opatrnosť.

Pomocné látky so známym účinkom

Bondronat je v zásade bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzýmy pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má taktiež venovať novej simultánnej hypomagneziémii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa Bondronat nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na dojčiacich potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Bondronat sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandronovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu. V štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu pri vysokých denných dávkach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že Bondronat nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá

a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Liečba hyperkalciémie indukovanej nádorom je najčastejšie sprevádzaná zvýšením telesnej teploty. Menej často sa zaznamenalo zníženie sérového vápnika pod dolnú hranicu normy (hypokalciémia). Vo väčšine prípadov nie je potrebná žiadna špecifická liečba a symptómy ustúpia po niekoľkých hodinách/dňoch.

Pri prevencii kostrových udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami liečbu najčastejšie sprevádzal pocit slabosti s následným zvýšením telesnej teploty a bolesťou hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií na liek z pivotných štúdií fázy III (liečba hyperkalciémie indukovanej nádorom: 311 pacientov liečených 2 mg alebo 4 mg Bondronatu; prevencia kostrových udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami: 152 pacientov liečených 6 mg Bondronatu) a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené po intravenóznom podaní Bondronatu

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia	cystitída, vaginitída, ústna kandidóza			
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov		benígne novotvary kože			
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, krvná dyskrázia			
Poruchy imunitného systému				hypersenzitivita†, brochospazmus† angioedém†, anafylaktická reakcia/šok†**	exacerbácia astmy
Poruchy endokrinného systému	porucha funkcie príštítnych teliesok				

Poruchy metabolizmu a výživy	hypokalcémia**	hypofosfatémia			
Psychické poruchy		porucha spánku, úzkosť, emočná labilita			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, dyzgeúzia (porucha chuti)	cerebrovasikulárna porucha, lézia nervových koreňov, amnézia, migréna, neuralgia,			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
		hypertónia, hyperestézia, parestézia, cirkumorálna parosmia			
Poruchy oka	katarakta		zápal oka†**		
Poruchy ucha a labyrintu		strata sluchu			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	ramienkový blok	ischémia myokardu, kardiovaskulárna porucha, palpitácie			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	faryngitída	pľúcny edém, stridor			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, dyspepsia, gastrointestinálna bolesť, ochorenie zubov	gastroenteritída, gastritída, ulcerácie v ústach, cheilitída			
Poruchy pečene a žľazových ciest			cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	porucha kože, ekchymóza	vyrážka, alopecie		Stevensov-Johnsonov syndróm†, Multiformný erytém†, Bulózna dermatitída†	

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	osteo-artritída, myalgia, artralgia, porucha kĺbov, bolesť kostí		atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeluste†**, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia týkajúca sa všetkých bisfosfonátov) †	Atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Poruchy obličiek a močových ciest		retencia moču, cysty obličky			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		bolesť v panve			
Celkové poruchy a reakcie	pyrexia, ochorenie	hypotermia			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
v mieste podania	podobné chrípke**, periférny edém, asténia, pocit smädu				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina GMT, zvýšená hladina kreatinínu	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, úbytok hmotnosti			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		poranenie, bolesť v mieste podania injekcie			

**Ďalšie informácie pozrite nižšie

† Zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalcemické hodnoty.

Ochorenie podobné chrípke

Vyskytol sa syndróm podobný chrípke prejavujúci sa horúčkou, zimnicou, bolesťou kostí a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nebola potrebná žiadna špecifická liečba a príznaky ustúpili v priebehu niekoľkých hodín/dní.

Osteonekróza čeľuste

Prípady osteonekrózy čeľuste boli zaznamenané predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorbciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

Zápaly oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou intoxikáciou Bondronatom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať. Klinicky významná hypokalcémia sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonát, ATC kód: M05BA06

Kyselina ibandronová patrí do skupiny bisfosfonátov, t.j. látok, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinitě bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandronová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva v dôsledku straty funkcie gonád, vplyvu retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách ⁴⁵Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandronová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

Klinické štúdie zamerané na liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Klinické štúdie zamerané na hyperkalciémiu pri malígnom ochorení dokázali, že inhibičný účinok kyseliny ibandronovej na osteolýzu vyvolanú nádorom a najmä na hyperkalciémiu vyvolanú nádorom je charakterizovaný poklesom hladiny vápnika v sére a nižším vylučovaním vápnika do moču.

V dávkovom rozmedzí, ktoré je odporúčané na liečbu, sa v klinických štúdiách získali nasledujúce údaje o odpovedi na liečbu spolu s intervalmi spoľahlivosti u pacientov s východiskovými hodnotami vápnika v sére korigovanými na albumín □ 3,0 mmol/l po primeranej rehydratácii.

Dávka kyseliny ibandronovej	% pacientov s odpoveďou	90 % interval spoľahlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U týchto pacientov sa pri uvedenom dávkovaní pohyboval priemerný čas do dosiahnutia normokalcémie medzi 4 a 7 dňami. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) bol 18 – 26 dní.

Klinické štúdie zamerané na prevenciu skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami ukázali inhibičný vplyv na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených Bondronatom 6 mg podávaným intravenózne, bola stanovená v III. fáze kontrolovanej štúdie s placebom v trvaní 96 týždňov. Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (158 pacientok) alebo 6 mg Bondronatu (154 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

Primárne konečné výsledky účinnosti

Primárnym konečným výsledkom štúdie bola miera obdobia skeletálnej morbidity (SMPR). Bol to kombinovaný konečný výsledok, ktorý zahŕňal nasledujúce skeletálne udalosti (SREs) ako jednotlivé zložky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr
- chirurgické zásahy do kostí pri liečbe fraktúr
- vertebrálne fraktúry
- nevertebrálne fraktúry

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy započítali len raz. Údaje z tejto štúdie dokázali významný úžitok intravenózneho Bondronatu 6 mg oproti placebu pri redukcii skeletálnych udalostí meraných mierou SMPR upravenou vzhľadom na čas ($p = 0,004$). Bondronat 6 mg významne znížil počet skeletálnych udalostí a v porovnaní s placebom sa riziko vzniku skeletálnych udalostí znížilo o 40 % (relatívne riziko 0,6; $p = 0,003$). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Všetky skeletálne udalosti (SREs)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-hodnota
SMPR (na pacienta za rok)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Počet udalostí (na pacienta)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Relatívne riziko SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Sekundárne konečné výsledky účinnosti

Pri intravenóznom Bondronate 6 mg sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti kostí v porovnaní s placebom. Bolesti boli v porovnaní s východiskovým bodom menšie počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík. Zníženie kvality života bolo významne menšie u pacientov liečených Bondronatom v porovnaní s placebom. Súhrn týchto sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-hodnota
Bolesť kostí*	0,21	- 0,28	p < 0,001
Používanie analgetík*	0,90	0,51	p = 0,083
Kvalita života*	- 45,4	- 10,3	p = 0,004

* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

U pacientov liečených Bondronatom sa pozoroval značný pokles urinárnych markerov resorpcie kosti (pyridinolín a deoxypyridinolín), ktorý bol štatisticky významný v porovnaní s placebom.

V štúdiu u 130 pacientov s rakovinou prsníka s metastázami sa porovnala bezpečnosť Bondronatu podávaného formou infúzie trvajúcej viac ako 1 hodinu alebo 15 minút. Nepozoroval sa žiaden rozdiel v indikátoroch funkcie obličiek. Celkový profil nežiaducich udalostí kyseliny ibandronovej po 15-minútovej infúzii sa zhodoval so známym bezpečnostným profilom po dlhších časoch podávania infúzie a neidentifikovali sa žiadne nové bezpečnostné problémy súvisiace s použitím 15-minútového času podávania infúzie.

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť Bondronatu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre sú po 2 hodinách infúzie 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronovej úmerné dávke.

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatkovej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je evidentný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba proteínu v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi zapríčinená vytlačením.

Biotransformácia

Neexistuje žiaden dôkaz, že kyselina ibandronová je u zvierat alebo ľudí metabolizovaná.

Eliminácia

Rozsah pozorovaného evidentného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, avšak evidentný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 až 60 hodín. Hladiny v plazme však klesajú rýchlo, dosahujúc 10 % vrcholných hodnôt do 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní. Keď bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne raz za 4 týždne počas 48 týždňov pacientom s kostnými metastázami, nepozorovala sa žiadna systémová akumulácia.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 – 60 % z celkového klírnsu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi evidentným celkovým a renálnym klírensom je zrejme v dôsledku absorpcie kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o užívanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiaden dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Expozícia kyseline ibandronovej u pacientov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek súvisí s klírensom kreatinínu (CLcr). U jedincov s ťažkou formou poruchy funkcie obličiek (priemerný odhadovaný CLcr = 21,2 ml/min), sa k dávke prispôbená priemerná AUC_{0-24h} zvýšila o 110 % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. V klinickej štúdii zameranej na farmakológiu, WP18551, sa po intravenóznom podaní jednorazovej dávky 6 mg (formou 15-minútovej infúzie) priemerná hodnota AUC₀₋₂₄ zvýšila o 14 % u jedincov s miernym (priemerný odhadovaný CLcr = 68,1 ml/min) a o 86 % u jedincov so stredne ťažkou (priemerný odhadovaný CLcr = 41,2 ml/min) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (priemerný odhadovaný CLcr = 120 ml/min). Priemerná hodnota C_{max} sa nezvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a zvýšila sa o 12 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou formou poškodenia funkcie obličiek (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poruchy funkcie obličiek (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poruchy funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba proteínu kyseliny ibandronovej pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že by hypoproteinémia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene viedla ku klinicky významnému zvýšeniu koncentrácie vo voľnej plazme.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť poškodenie funkcie obličiek).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Bondronatu u pacientov mladších ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita:

Nepozoroval sa žiadny náznak karcinogénneho potenciálu. Testy na genotoxicitu nedokázali žiadny náznak účinku na genetickú aktivitu kyseliny ibandronovej.

Reprodukčná toxicita:

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne, sa nezistil žiadny náznak priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížil fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchýliek (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a anomálií zubov u F1 potomstva potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová (99 %)
Nátriumacetát
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Bondronat infúzny koncentrát má riediť len s izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy.

Bondronat sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov
Po nariedení: 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariedením.

Po nariedení: Uchováajte pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).

Z mikrobiologického hľadiska sa má tento liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, jeho užívateľ je zodpovedný za podmienky a dĺžku uchovávania pred použitím, ktorá by za normálnych okolností nemala presiahnuť 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak nariedenie neprebehlo za kontrolovaných a platných aseptických podmienok.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bondronat je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1 injekčnú liekovku (2 ml sklenená injekčná liekovka typu I s bromobutylovou gumovou zátkou).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/012/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. jún 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. jún 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Bondronat 50 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Obsahuje 88,1 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele až sivobiele filmom obalené tablety, podlhovastého tvaru označené „L2“ na jednej strane a „IT“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bondronat je indikovaný dospelým na prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zásah) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Bondronatom majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 50 mg filmom obalená tableta denne.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku.

U pacientov so stredne ťažkou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) sa odporúča úprava dávkovania na jednu 50 mg filmom obalenú tabletu každý druhý deň (pozri časť 5.2).

U pacientov s ťažkou formou poruchy funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) sa odporúča dávka jedna 50 mg filmom obalená tableta raz týždenne. Pozri vyššie uvedené pokyny pre dávkovanie.

Starší ľudia (>65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Bondronatu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Bondronat tablety sa majú užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín po poslednom jedle) a pred prvým jedlom alebo nápojom. Pred užitím Bondronatu tablet sa má vyhnúť liekom a doplnkom výživy (vrátane vápnika). Po užití tablety sa nemá jesť najmenej 30 minút. Počas liečby Bondronatom sa môže kedykoľvek piť voda (pozri časť 4.5). Voda s vysokou koncentráciou vápnika sa nemá používať. V prípade obavy z vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda) sa odporúča použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.

- Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť plným pohárom vody (180 až 240 ml), pričom pacient stojí alebo sedí vo vzpriamenej polohe.
- Po užití Bondronatu pacient nemá 60 minút ležať.
- Pacient nemá tabletu žuvať, cmúľať alebo drviť kvôli novej orofaryngálnej ulcerácii.
- Bondronat sa má zapíjať len vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Hypokalcémia
- Abnormality funkcie pažeráka, ktoré spomaľujú jeho vyprázdňovanie, ako striktúra alebo achalázia
- Neschopnosť stáť alebo vzpriamene sedieť najmenej 60 minút

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s poruchou kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby Bondronatom sa má účinne liečiť hypokalcémia a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Ak je príjem vápnika a/alebo vitamínu D zo stravy nedostatočný, pacienti majú tieto látky prijímať dodatočne.

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

Perorálne podávané bisfosfonáty môžu vyvolávať miestne podráždenie slizníc horného gastrointestinálneho traktu. Vzhľadom na tieto možné dráždivé účinky a na možnosť zhoršenia primárneho ochorenia treba postupovať opatrne, keď sa Bondronat podáva pacientom s aktívnym ochorením horného gastrointestinálneho traktu (napr. známy Barrettov pažerák, dysfágia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

U pacientov dostávajúcich liečbu perorálnymi bisfosfonátmi boli hlásené nežiaduce udalosti ako ezofagitída, vredy a erózie pažeráka, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a vyžiadali si hospitalizáciu; zriedkavo boli spojené s krvácaním alebo po nich došlo k striktúre či perforácii pažeráka. Riziko závažných ezofágových nežiaducich udalostí sa zdá vyššie u pacientov, ktorí nedodržiavajú pokyny o dávkovaní a/alebo ktorí naďalej užívajú perorálne bisfosfonáty po tom, ako sa u nich rozvinuli príznaky poukazujúce na podráždenie pažeráka. Pacienti majú venovať zvýšenú pozornosť pokynom o dávkovaní a majú byť schopní ich dodržiavať (pozri časť 4.2).

Lekári si majú všimnúť akékoľvek prejavy alebo príznaky signalizujúce možnú reakciu pažeráka a pacientov treba upozorniť, aby prestali užívať Bondronat a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinie dysfágia, odynofágia, bolesť za hrudnou kosťou alebo sa objaví pálenie záhy, prípadne sa pálenie záhy zhorší.

Zatiaľ čo sa v kontrolovaných klinických skúšaní nepozorovalo zvýšené riziko, jestvujú hlásenia po uvedení lieku na trh o prípadoch žalúdočných a dvanástnikových vredov pri perorálnom používaní bisfosfonátov, z ktorých niektoré boli závažné a spojené s komplikáciami.

Kyselina acetylsalicylová a NSAIDs

Pretože kyselina acetylsalicylová, nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs) a bisfosfonáty sú spájané s podráždením gastrointestinálneho traktu, je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatrnosť.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, ktorí dostávali Bondronat v liečbe osteoporózy, bola osteonekróza čeľuste (ONJ) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo obnovenie liečby sa má u pacientov s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientov s viacerými súbežnými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby Bondronatom odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

U pacientov s rizikom rozvoja ONJ sa majú pri hodnotení zväžiť nasledujúce rizikové faktory :

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorpciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorpciu kosti
- nádorové ochorenie, komorbidity (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku
- nedostatočná hygiena dutiny ústnej, periodontálne ochorenia, zle nasadajúce zubné protézy, anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky napr. extrakcie zuba

Všetci pacienti sa majú v priebehu liečby Bondronatom nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny dutiny ústnej, k preventívnym zubným prehliadkam a k okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v dutine ústnej, ako napríklad kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa rany alebo výtok. V priebehu liečby môžu byť invazívne dentálne procedúry vykonávané len po starostlivom zvážení a má sa zabrániť tomu, aby sa vykonali v krátkom odstupe od času podania Bondronatu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie ONJ má byť plán manažmentu ochorenia založený na blízkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatológa, alebo stomatochirurga so skúsenosťami v oblasti ONJ. Dočasné prerušenie liečby Bondronatu sa má zväžiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, ak je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

V súvislosti s liečbou bisfosfonátmi bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä pri dlhotrvajúcom podávaní. Medzi možné rizikové faktory osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí užívanie steroidov a chemoterapie a/alebo lokálne rizikové faktory, ako napríklad infekcia alebo trauma. Možnosť vzniku osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu je nutné zväžiť u pacientov liečených bisfosfátmi, ktorí majú ušné príznaky, vrátane chronických infekcií ucha.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zväžiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti (pozri časť 4.8).

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobu liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. laktovej kosti a píšťaly. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodromálnu bolesť. Pri zlomenine laktovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri časť 4.8).

Funkcia obličiek

Klinických štúdií nedokázali vplyv dlhodobej liečby Bondronatom na zhoršenie funkcie obličiek. Napriek tomu na základe klinických skúseností s jednotlivými pacientami sa u pacientov liečených Bondronatom odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka.

Zriedkavé dedičné poruchy

Tablety Bondronatu obsahujú laktózu, a preto sa nemajú podávať pacientom so zriedkavou dedičnou poruchou intolerancie galaktózy, pri deficícii Lapp-laktázy alebo malabsorpcii glukózy-galaktózy.

Pacienti so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty

Opatrnosť je potrebná u pacientov so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie liek - jedlo

Výrobky obsahujúce vápnik a ďalšie multivalentné katióny (ako hliník, horčík, železo) vrátane mlieka a inej potravy pravdepodobne narušajú absorpciu tabliet Bondronatu. Preto po perorálnom užití lieku musí byť prestávka medzi príjmom lieku a takých výrobkov vrátane potravy najmenej 30 minút.

Keď boli tablety Bondronatu podané 2 hodiny po bežnom jedle, jeho biologická dostupnosť bola znížená približne o 75 %. Preto sa odporúča, aby sa tablety užívali ráno nalačno (najmenej 6 hodín po poslednom jedle) a po prijatí dávky sa nemá jesť najmenej 30 minút (pozri časť 4.2).

Interakcie s inými liekmi

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhbuje hlavné izoenzy my pečenevého cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečenevý cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

H₂ antagonisty alebo iné lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka

U zdravých mužov - dobrovoľníkov a u žien po menopauze intravenózne ranitidín spôsobil zvýšenie biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej o asi 20 % (čo je v rámci normálnej variability biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej), pravdepodobne následkom zníženej acidity žalúdka. Avšak keď sa Bondronat podáva s H₂-antagonistami alebo s inými liekmi, ktoré zvyšujú pH žalúdka, nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Kyselina acetylsalicylová a NSAIDs

Pretože kyselina acetylsalicylová, nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs) a bisfosfonáty sú spájané s podráždením gastrointestinálneho traktu, je pri súbežnom podávaní potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Aminoglykozidy

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má venovať možnej simultánnej hypomagneziémii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandrónovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa Bondronat nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandrónová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na dojčiacich potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandrónovej v mlieku po intravenóznom podaní. Bondronat sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandrónovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávaná kyselina ibandrónová znížila fertilitu. V štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandrónová znížila fertilitu pri vysokých denných dávkach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že Bondronat nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste, podráždenie gastrointestinálneho traktu a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií na liek z 2 pivotných štúdií III. fázy (Prevenia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami: 286 pacientov liečených Bondronatom 50 mg podávaným perorálne) a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pre perorálne podanie Bondronatu

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Porucha krvi a lymfatické-ho systému		anémia			
Poruchy imunitného systému				hypersenzitivita†, brochospazmus†, angioedém, anafylaktická reakcia/šok†*	exacerbácia astmy
Poruchy	hypokal-				

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
metabolizmu a výživy	ciémia**				
Poruchy nervového systému		parestézia, dyzgeúzia (porucha chuti)			
Poruchy oka			zápal oka†**		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	ezofagitída, bolesť brucha, dyspepsia, nauzea		hemorágia, duodenálny vred, gastritída, dysfágia, sucho v ústach		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			pruritus	Stevensov-Johnsonov syndróm†, Multiformný erytém†, Bulózna dermatitída†	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti	osteonekróza čeľuste†**, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia týkajúca sa všetkých bisfosfonátov) †	Atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Poruchy obličiek a močových ciest			azotémia (urémia)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia		bolesť na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, slabosť, bolesť		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšená hladina paratyroidného hormone v krvi		

**Ďalšie informácie pozrite nižšie

† Zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalcemické hodnoty.

Osteonekróza čeľuste

Prípady osteonekrózy čeľuste boli zaznamenané predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorbciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

Zápal oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylactickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania Bondronatom. Avšak perorálne predávkovanie môže mať za následok ťažkosti v hornej časti gastrointestinálneho traktu, napríklad žalúdočné ťažkosti, pálenie záhy, ezofagitídu, gastritídu alebo vredy. Má sa podať mlieko alebo antacidá, ktoré viažu Bondronat. Kvôli riziku podráždenia pažeráka sa nemá vyvolávať vracanie a pacient má zostať v úplne vzpriamenej polohe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonát, ATC kód: M05B A 06

Kyselina ibandronová patrí do skupiny bisfosfonátov, t.j. látok, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinite bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandronová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva v dôsledku straty funkcie gonád, vplyvu retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách ⁴⁵Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandronová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami ukázali inhibičný účinok na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevenčia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených Bondronatom 50 mg (tablety), bola stanovená v III. fáze kontrolovaných štúdií s placebom v trvaní 96 týždňov. Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (277 pacientok) alebo 50 mg Bondronatu (287 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

Primárne konečné výsledky účinnosti

Primárnym konečným výsledkom štúdie bola miera obdobia skeletálnej morbidity (SMPR). Bol to kombinovaný konečný výsledok, ktorý zahŕňal nasledujúce skeletálne udalosti (SREs) ako jednotlivé zložky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr
- chirurgické zásahy do kostí pri liečbe fraktúr
- vertebrálne fraktúry
- nevertebrálne fraktúry

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy v ktoromkoľvek 12-týždňovom období započítali len raz. Spoločné údaje z týchto štúdií dokázali významný úžitok Bondronatu 50 mg podávaného perorálne oproti placebu pri redukcii skeletálnych udalostí meraných mierou SMPR ($p = 0,041$). Tiež sa znížilo riziko rozvoja skeletálnych udalostí u pacientov liečených Bondronatom v porovnaní s placebom, a to o 38 % (relatívne riziko 0,62; $p = 0,003$). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Všetky skeletálne udalosti (SREs)		
	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p-hodnota
SMPR (na pacienta za rok)	1,15	0,99	$p = 0,041$
Relatívne riziko SRE	-	0,62	$p = 0,003$

Sekundárne konečné výsledky účinnosti

Pri podávaní Bondronatu 50 mg sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti kostí v porovnaní s placebom. Bolesti boli v porovnaní s východiskovým bodom menšie počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík v porovnaní s placebom. Zníženie kvality života a WHO stav výkonnosti boli významne menšie u pacientov liečených Bondronatom v porovnaní s placebom. Koncentrácie markera CTx (C-terminálny telopeptid uvoľnený z kolagénu typu I) kostnej resorpcie v moči boli významne znížené u skupiny pacientov užívajúcej Bondronat v porovnaní s placebom. Toto zníženie hladín CTx v moči významne korelovalo s primárnym konečným výsledkom účinnosti SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Súhrn sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p-hodnota
Bolesť kostí*	0,20	- 0,10	p = 0,001
Používanie analgetík*	0,85	0,60	p = 0,019
Kvalita života*	- 26,8	- 8,3	p = 0,032
Skóre výkonnosti WHO*	0,54	0,33	p = 0,008
Hladina CTx v moči**	10,95	- 77,32	p = 0,001

* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

** Stredná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

Deti a dospievajúci (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť Bondronatu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia kyseliny ibandronovej v hornej časti gastrointestinálneho traktu je po perorálnom podaní rýchla. Maximálne pozorované koncentrácie v plazme sa dosiahli do 0,5 až 2 hodín (priemerne po 1 hodine) pri podávaní nalačno a absolútna biologická dostupnosť bola okolo 0,6 %. Rozsah absorpcie je oslabený súčasným prijímaním potravy alebo nápojov (okrem vody). Keď sa kyselina ibandronová podáva s raňajkami, jej biologická dostupnosť je znížená asi o 90 % v porovnaní s biologickou dostupnosťou zistenou u pacientov, ktorí Bondronat užívali nalačno. Keď sa liek užije 30 minút pred jedlom, zníženie biologickej dostupnosti je približne o 30 %. Keď sa kyselina ibandronová užije 60 minút pred jedlom, jej biologická dostupnosť nie je významne znížená.

Biologická dostupnosť bola znížená približne o 75 %, keď sa tablety Bondronatu podali 2 hodiny po jedle. Preto sa odporúča tablety užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín po jedle) a po užití dávky sa nemá jesť najmenej 30 minút (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je evidentný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba proteínu v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi zapríčinená vytlačením.

Biotransformácia

Neexistuje žiaden dôkaz, že kyselina ibandronová je u zvierat alebo ľudí metabolizovaná.

Eliminácia

Absorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej sa vylučuje z obehu prostredníctvom kostnej absorpcie (odhaduje sa, že je to 40 – 50 %) a zvyšok sa eliminuje bez zmeny obličkami. Neabsorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej je eliminovaná bez zmeny stolicou.

Rozsah pozorovaného evidentného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, avšak evidentný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 až 60 hodín. Hladiny v plazme však klesajú rýchlo, dosahujúc 10 % vrcholných hodnôt do 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 – 60 % z celkového klírnsu a súvisí s klírnsom kreatinínu. Rozdiel medzi evidentným celkovým a renálnym klírnsom je zrejmé v dôsledku absorpcie kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhbuje hlavné izoenzy my pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o užívanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiaden dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s rôznym stupňom poškodenia funkcie obličiek je expozícia kyseline ibandronovej úmerná klírnsu kreatinínu (CLcr). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CLcr \leq 30$ ml/min), ktorí prijímali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandronovej denne počas 21 dní, sa zistili 2 - 3-krát vyššie koncentrácie v plazme ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek ($CLcr \geq 80$ ml/min). Celkový klírens kyseliny ibandronovej bol znížený na 44 ml/min u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so 129 ml/min u jedincov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s miernou formou poruchy funkcie obličiek ($CLcr \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je potrebné upraviť dávkovanie. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CLcr \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek ($CLcr < 30$ ml/min) sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírnsu kyseliny ibandronovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba proteínu kyseliny ibandronovej pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že by hypoproteinémia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene viedla ku klinicky významnému zvýšeniu koncentrácie vo voľnej plazme.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť poškodenie funkcie obličiek).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Bondronatu pacientami mladšími ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita:

Nepozoroval sa žiadny náznak karcinogénneho potenciálu. Testy na genotoxicitu nedokázali žiadny náznak účinku na genetickú aktivitu kyseliny ibandronovej.

Reprodukčná toxicita:

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne, sa nezistil žiadny náznak priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchýliek (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a anomálií zubov u F1 potomstva potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy
Povidón
Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón
Kyselina stearová
Koloidný oxid kremičitý

Obal tablety:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Mastenec
Makrogol 6 000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bondronat 50 mg filmom obalené tablety sa dodávajú v blistroch (hliník) obsahujúcich 7 tabliet v baleniach po 28 alebo 84 tabliet.
Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.
Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PRELŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. júna 1996

Dátum posledného predĺženia: 25. júna 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Bondronat 6 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s obsahom 6 ml infúzneho koncentráту obsahuje 6 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.
Bezfarebný, číry roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Bondronat je indikovaný dospelým na

- Prevenciu skeletálnych udalostí (patologické fraktúry, kostné komplikácie vyžadujúce rádioterapiu alebo chirurgický zásah) u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami
- Liečbu hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom s metastázami alebo bez metastáz

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacienti liečení Bondronatom majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a pripomienkovú kartu pacienta.

Liečbu Bondronatom majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou nádorov.

Dávkovanie

Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčaná dávka pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg lieku, ktorý sa podáva formou intravenózneho inžekcie každé 3 až 4 týždne. Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Kratší (t.j. 15 min) čas podávania infúzie sa má použiť len u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo s miernou poruchou funkcie obličiek. Nie sú dostupné údaje charakterizujúce použitie kratšieho času podávania infúzie u pacientov, u ktorých je hodnota klírensu kreatinínu nižšia ako 50 ml/min. Predpisujúci lekári majú vziať do úvahy časť *Pacienti s poruchou funkcie obličiek* (pozri časť 4.2) kvôli odporúčaniam o dávkovaní a podávaní.

Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Pred liečbou Bondronatom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zväžiť stupeň hyperkalciémie ako aj druh nádorového ochorenia. Vo všeobecnosti platí, že pacienti s osteolytickými kostnými metastázami si vyžadujú nižšie dávky ako pacienti s humorálnym typom hyperkalcémie. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na

albumín* □ 3 mmol/l alebo □ 12 mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

*Poznámka: koncentrácia vápnika v sére korigovaná vzhl'adom na albumín sa vypočíta nasledujúcim spôsobom:

$$\text{Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín (mmol/l)} = \text{vápnik v sére (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumín(g/l)}] + 0,8$$

Alebo

$$\text{Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín (mg/dl)} = \text{vápnik v sére (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}]$$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhl'adom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 až 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Bondronat infúzny koncentrát sa má podávať vo forme intravenózne infúzie počas 2 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávky. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania (pozri časť 5.2):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥50 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥30 $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
<30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s $\text{CL}_{\text{Cr}} < 50$ ml/min.

Starší ľudia (> 65 rokov)

Úprava dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Bondronatu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie.

Obsah injekčnej liekovky sa má použiť nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí – pridáva sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 100 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 15 minút. Pozri tiež vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek.
- Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorom – pridáva sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia sa podáva minimálne 2 hodiny

Len na jednorazové použitie. Použiť sa má len číry roztok, ktorý neobsahuje žiadne čistočky.

Bondronat infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Bondronat infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Hypokalciémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s poruchou kostí a minerálneho metabolizmu

Pred začiatkom liečby Bondronatom v prípade kostných metastáz sa má účinne liečiť hypokalciémia a iné poruchy metabolizmu kostí a minerálnych látok.

U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Ak je príjem vápnika a/alebo vitamínu D zo stravy nedostatočný, pacienti majú tieto látky prijímať dodatočne.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Pri podávaní intravenózne injekcie Bondronatu má byť k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti / alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov, ktorí dostávali Bondronat v liečbe osteoporózy, bola osteonekróza čeľuste (ONJ) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo obnovenie liečby sa má u pacientov s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientov s viacerými súbežnými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby Bondronatom odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

U pacientov s rizikom rozvoja ONJ sa majú pri hodnotení zväžiť nasledujúce rizikové faktory :

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorpciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorpciu kosti
- nádorové ochorenie, komorbidita (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie

- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku
- nedostatočná hygiena dutiny ústnej, periodontálne ochorenia, zle nasadajúce zubné protézy, anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky napr. extrakcie zuba

Všetci pacienti sa majú v priebehu liečby Bondronatom nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny dutiny ústnej, k preventívnym zubným prehliadkam a k okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v dutine ústnej, ako napríklad kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa rany alebo výtok. V priebehu liečby môžu byť invazívne dentálne procedúry vykonávané len po starostlivom zvážení a má sa zabrániť tomu, aby sa vykonali v krátkom odstupe od času podania Bondronatu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie ONJ má byť plán manažmentu ochorenia založený na blízkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatóloga, alebo stomatochirurga so skúsenosťami v oblasti ONJ. Dočasné prerušenie liečby Bondronatom sa má zvážiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, ak je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

V súvislosti s liečbou bisfosfonátmi bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä pri dlhotrvajúcom podávaní. Medzi možné rizikové faktory osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí užívanie steroidov a chemoterapie a/alebo lokálne rizikové faktory, ako napríklad infekcia alebo trauma. Možnosť vzniku osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu je nutné zvážiť u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí majú ušné príznaky, vrátane chronických infekcií ucha.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín.

U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti (pozri časť 4.8).

Atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí

U dlhodobo liečených pacientov boli zároveň hlásené atypické zlomeniny ďalších dlhých kostí, napr. laktovej kosti a píšľaly. Rovnako ako pri atypických zlomeninách stehennej kosti aj tieto zlomeniny sa objavujú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny prodromálnu bolesť. Pri zlomenine laktovej kosti to môže súvisieť s opakovanou tlakovou záťažou súvisiacou s dlhodobým používaním pomôcok na chodenie (pozri časť 4.8).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na základe klinických štúdií sa nedokázal vplyv dlhodobej liečby Bondronatom na zhoršenie funkcie obličiek. Napriek tomu na základe klinických skúseností s jednotlivými pacientami sa u pacientov liečených Bondronatom odporúča sledovať funkciu obličiek, hodnoty hladín vápnika v sére, fosfátov a horčíka (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pre pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou neexistujú žiadne osobitné odporúčania pre dávku vzhľadom na chýbajúce klinické údaje (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhania sa má predísť nadmernej hydratácii.

Pacienti so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty

U pacientov so známou precitlivosťou na iné bisfosfonáty je potrebná opatrnosť.

Pomocné látky so známym účinkom

Bondronat je takmer bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzymy pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

Opatrnosť je potrebná, keď sa bisfosfonáty podávajú v kombinácii s aminoglykozidmi, pretože obe látky môžu dlhodobejšie znížiť hodnoty vápnika v sére. Pozornosť sa má taktiež venovať novej simultánnej hypomagnezémii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie na potkanoch preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa Bondronat nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na dojčiacich potkanoch dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Bondronat sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandronovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu. V štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu pri vysokých denných dávkach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že Bondronat nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce účinky sú anafylaktická reakcia/šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste a zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Liečba hyperkalciémie indukovanej nádorom je najčastejšie sprevádzaná zvýšením telesnej teploty. Menej často sa zaznamenalo zníženie sérového vápnika pod dolnú hranicu normy (hypokalciémia). Vo

väčšine prípadov nie je potrebná žiadna špecifická liečba a symptómy ustúpia po niekoľkých hodinách/dňoch.

Pri prevencii kostrových udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami liečbu najčastejšie sprevádzal pocit slabosti s následným zvýšením telesnej teploty a bolesťou hlavy.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je zoznam nežiaducich reakcií na liek z pivotných štúdií fázy III (liečba hyperkalciémie indukovanej nádorom: 311 pacientov liečených 2 mg alebo 4 mg Bondronatu; prevencia kostrových udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami: 152 pacientov liečených 6 mg Bondronatu) a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené po intravenóznom podaní Bondronatu

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia	cystitída, vaginitída, ústna kandidóza			
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov		benígne novotvary kože			
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia, krvná dyskrázia			
Poruchy imunitného systému				hypersenzitivita†, brochospazmus†, angioedém†, anafylaktická reakcia/šok†**	exacerbácia astmy
Poruchy endokrinného systému	porucha funkcie príštítných teliesok				
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokalciémia**	hypofosfatémia			
Psychické poruchy		porucha spánku, úzkosť, emočná labilita			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, dyzgeúzia (porucha chuti)	cerebrovasikulárna porucha, lézia nervových koreňov,			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
		amnézia, migréna, neuralgia, hypertónia, hyperestézia, parestézia, cirkumorálna parosmia			
Poruchy oka	katarakta		zápal oka†**		
Poruchy ucha a labyrintu		strata sluchu			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	ramienkový blok	ischémia myokardu, kardiovasku- lárna porucha, palpitácie			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	faryngitída	pľúcny edém, stridor			
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu	hnačka, vracanie, dyspepsia, gastrointesti- nálna bolesť, ochorenie zubov	gastroenteri- tída, gastritída, ulcerácie v ústach, cheilitída			
Poruchy pečene a žľových ciest			cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	porucha kože, ekchymóza	vyrážka, alopécia		Stevensov- Johnsonov syndróm†, Multiformný erytém†, Bulózna dermatitída†	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	osteo- artritída, myalgia, artralgia, porucha kĺbov, bolesť kostí		atypické subtrochan- terické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeluste†**, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia týkajúca sa všetkých bisfosfonátov) †	Atypické zlomeniny dlhých kostí, iných ako stehenná kosť
Poruchy obličiek a močových ciest		retencia moču, cysty obličky			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		bolesť v panve			

Triedy orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, ochorenie podobné chrípke**, periférny edém, asténia, pocit smädu	hypotermia			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina GMT, zvýšená hladina kreatinínu	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, úbytok hmotnosti			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		poranenie, bolesť v mieste podania injekcie			

**Ďalšie informácie pozrite nižšie

† Zistené zo skúseností po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Znížené vylučovanie vápnika obličkami môže sprevádzať pokles hladín fosfátov v sére, ktorý si nevyžaduje žiadne terapeutické opatrenia. Hladina vápnika v sére môže klesnúť na hypokalcemické hodnoty.

Ochorenie podobné chrípke

Vyskytol sa syndróm podobný chrípke prejavujúci sa horúčkou, zimnicou, bolesťou kostí a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nebola potrebná žiadna špecifická liečba a príznaky ustúpili v priebehu niekoľkých hodín/dní.

Osteonekróza čeľuste

Prípady osteonekrózy čeľuste boli zaznamenané predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorbciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Atypické subtrochanterické zlomeniny a zlomeniny diafýzy stehennej kosti

Hoci patofyziológia nie je istá, dôkazy z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy stehennej kosti pri dlhodobej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy bisfosfonátmi, obzvlášť pri ich užívaní v rozpätí tri až päť rokov. Absolútne riziko atypických subtrochanterických zlomenín a zlomenín diafýzy dlhých kostí (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) zostáva veľmi nízke.

Zápal oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou intoxikáciou Bondronatom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať. Klinicky významná hypokalcémia sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonát, ATC kód: M05B A 06

Kyselina ibandronová patrí do skupiny bisfosfonátov, t.j. látok, ktoré špecificky pôsobia na kosť. Ich selektívny účinok na kostné tkanivo je založený na vysokej afinite bisfosfonátov ku kostnému minerálu. Bisfosfonáty pôsobia prostredníctvom inhibície aktivity osteoklastov, hoci presný mechanizmus ich účinku nie je stále objasnený.

Kyselina ibandronová zabraňuje *in vivo* experimentálne indukovanému odbúravaniu kostného tkaniva v dôsledku straty funkcie gonád, vplyvu retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. Inhibícia endogénnej resorpcie kosti sa taktiež potvrdila v kinetických štúdiách ⁴⁵Ca a na základe uvoľnenia rádioaktívne označeného tetracyklínu, ktorý bol predtým naviazaný v skelete.

Pri dávkach, ktoré boli považované za výrazne vyššie ako sú farmakologicky účinné dávky, kyselina ibandronová nemala žiadny vplyv na mineralizáciu kostí.

Resorpcia kosti, ktorá je zapríčinená malígnym ochorením, je charakterizovaná nadmernou resorpciou kosti, ktorá nie je v rovnováhe s primeranou tvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektívne inhibuje aktivitu osteoklastov, čím sa redukuje resorpcia kosti, a tým sa znižuje aj výskyt skeletálnych komplikácií pri malígnom ochorení.

Klinické štúdie zamerané na liečbu hyperkalcémie vyvolanej nádorovým procesom

Klinické štúdie zamerané na hyperkalcémiu pri malígnom ochorení dokázali, že inhibičný účinok kyseliny ibandronovej na osteolýzu vyvolanú nádorom a najmä na hyperkalcémiu vyvolanú nádorom je charakterizovaný poklesom hladiny vápnika v sére a nižším vylučovaním vápnika do moču.

V dávkovom rozmedzí, ktoré je odporúčané na liečbu, sa v klinických štúdiách získali nasledujúce údaje o odpovedi na liečbu spolu s intervalmi spoľahlivosti u pacientov s východiskovými hodnotami vápnika v sére korigovanými na albumín $\square$ 3,0 mmol/l po primeranej rehydratácii.

Dávka kyseliny ibandronovej	% pacientov s odpoveďou	90 % interval spoľahlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U týchto pacientov sa pri uvedenom dávkovaní pohyboval priemerný čas do dosiahnutia normokalcémie medzi 4 a 7 dňami. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) bol 18 – 26 dní.

Klinické štúdie zamerané na prevenciu skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Klinické štúdie zamerané na pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami ukázali inhibičný vplyv na osteolýzu kosti v závislosti od dávkovania, vyjadrený markermi kostnej resorpcie a vplyv na skeletálne udalosti v závislosti od dávkovania.

Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami, liečených Bondronatom 6 mg podávaným intravenózne, bola stanovená v III. fáze kontrolovanej štúdie s placebom v trvaní 96 týždňov. Pacientky s rakovinou prsníka a rádiologicky potvrdenými kostnými metastázami dostávali placebo (158 pacientok) alebo 6 mg Bondronatu (154 pacientok). Výsledky tejto štúdie sú zhrnuté nižšie.

Primárne konečné výsledky účinnosti

Primárnym konečným výsledkom štúdie bola miera obdobia skeletálnej morbidity (SMPR). Bol to kombinovaný konečný výsledok, ktorý zahŕňal nasledujúce skeletálne udalosti (SREs) ako jednotlivé zložky:

- rádioterapia kostí pri liečbe fraktúr/hroziacich fraktúr
- chirurgické zásahy do kostí pri liečbe fraktúr
- vertebrálne fraktúry
- nevertebrálne fraktúry

Analýza SMPR bola upravená vzhľadom na čas a uvažovalo sa potenciálne o jednej alebo viacerých udalostiach počas 12-týždňového obdobia. Početné udalosti sa preto za účelom analýzy započítali len raz. Údaje z tejto štúdie dokázali významný úžitok intravenózneho Bondronatu 6 mg oproti placebu pri redukcii skeletálnych udalostí meraných mierou SMPR upravenou vzhľadom na čas ($p = 0,004$). Bondronat 6 mg významne znížil počet skeletálnych udalostí a v porovnaní s placebom sa riziko vzniku skeletálnych udalostí znížilo o 40 % (relatívne riziko 0,6; $p = 0,003$). Výsledky týkajúce sa účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Všetky skeletálne udalosti (SREs)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-hodnota
SMPR (na pacienta za rok)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Počet udalostí (na pacienta)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Relatívne riziko SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Sekundárne konečné výsledky účinnosti

Pri intravenóznom podávaní Bondronatu 6 mg sa dokázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti kostí v porovnaní s placebom. Bolesti boli v porovnaní s východiskovým bodom menšie počas celej štúdie, čo bolo sprevádzané významne zredukovaným používaním analgetík. Zníženie kvality života bolo významne menšie u pacientov liečených Bondronatom v porovnaní s placebom. Súhrn týchto sekundárnych výsledkov účinnosti je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Sekundárne výsledky účinnosti (u pacientov s rakovinou prsníka s kostnými metastázami)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-hodnota
Bolesť kostí*	0,21	- 0,28	p < 0,001
Používanie analgetík*	0,90	0,51	p = 0,083
Kvalita života*	- 45,4	- 10,3	p = 0,004

* Priemerná zmena oproti východiskovému bodu po posledné vyhodnotenie.

U pacientov liečených Bondronatom sa pozoroval značný pokles urinárnych markerov resorpcie kosti (pyridinolín a deoxypyridinolín), ktorý bol štatisticky významný v porovnaní s placebom.

V štúdiu u 130 pacientov s rakovinou prsníka s metastázami sa porovnávala bezpečnosť Bondronatu podávaného formou infúzie trvajúcej viac ako 1 hodinu alebo 15 minút. Nepozoroval sa žiaden rozdiel v indikátoroch funkcie obličiek. Celkový profil nežiaducich udalostí kyseliny ibandronovej po 15-minútovej infúzii sa zhodoval so známym bezpečnostným profilom po dlhších časoch podávania infúzie a neidentifikovali sa žiadne nové bezpečnostné problémy súvisiace s použitím 15-minútového času podávania infúzie.

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bezpečnosť a účinnosť Bondronatu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre sú po 2 hodinách infúzie 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronovej úmerné dávke.

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je evidentný terminálny objem distribúcie najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba proteínu v ľudskej plazme je pri terapeutických koncentráciách približne 87 %, a preto je nepravdepodobná interakcia s inými liekmi zapríčinená vytlačením.

Biotransformácia

Neexistuje žiaden dôkaz, že kyselina ibandronová je u zvierat alebo ľudí metabolizovaná.

Eliminácia

Rozsah pozorovaného evidentného polčasu je široký a závisí od dávky a citlivosti testu, avšak evidentný terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 až 60 hodín. Hladiny v plazme však klesajú rýchlo, dosahujú 10 % vrcholných hodnôt do 3 a 8 hodín po intravenóznom alebo perorálnom podaní. Keď bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne raz za 4 týždne počas 48 týždňov pacientom s kostnými metastázami, nepozorovala sa žiadna systémová akumulácia.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (asi 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) je 50 - 60 % z celkového klírnsu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi evidentným celkovým a renálnym klírensom je zrejme v dôsledku absorpcie kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečeňového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeňový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o užívanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiaden dôkaz klinicky významných interetnických rozdielov medzi aziatmi a belochmi. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Expozícia kyseline ibandronovej u pacientov s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek súvisí s klírensom kreatinínu (CLcr). U jedincov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (priemerný odhadovaný priemer CLcr = 21,2 ml/min) sa k dávke prispôbená priemerná AUC_{0-24h} zvýšila o 110 % v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. V klinickej štúdii zameranej na farmakológiu, WP18551, sa po intravenóznom podaní jednorazovej dávky 6 mg (formou 15-minútovej infúzie) priemerná hodnota AUC₀₋₂₄ zvýšila o 14 % u jedincov s miernym (priemerný odhadovaný CLcr = 68,1 ml/min) a o 86 % u jedincov so stredne ťažkým (priemerný odhadovaný CLcr = 41,2 ml/min) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (priemerný odhadovaný CLcr = 120 ml/min). Priemerná hodnota C_{max} sa nezvýšila u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a zvýšila sa o 12 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 50 a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 30 a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa odporúča dávku upraviť (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, pretože nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie. Keďže väzba proteínu kyseliny ibandronovej pri terapeutických koncentráciách je približne 87 %, je nepravdepodobné, že by hypoproteinémia u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene viedla ku klinicky významnému zvýšeniu koncentrácie vo voľnej plazme.

Starší ľudia (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý sa má brať do úvahy je ten, že s vekom sa znižuje funkcia obličiek (pozri časť poškodenie funkcie obličiek).

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Bondronatu pacientami mladšími ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Tak ako v prípade iných bisfosfonátov, oblička bola hlavným cieľovým orgánom systémovej toxicity.

Mutagenita/Karcinogenita:

Nepozoroval sa žiadny náznak karcinogénneho potenciálu. Testy na genotoxicitu nedokázali žiadny náznak účinku na genetickú aktivitu kyseliny ibandronovej.

Reprodukčná toxicita:

U potkanov a králikov, ktorým bola kyselina ibandronová podávaná intravenózne, sa nezistil žiadny náznak priamej toxicity na plod alebo teratogénne účinky. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandronovej na základe štúdií reprodukčnej toxicity u potkanov boli také, aké sa očakávali u tejto triedy liekov (bisfosfonáty). Tieto zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (ťažký pôrod), nárast viscerálnych odchýliek (syndróm renálnej panvičky a močovodu) a anomálií zubov u F1 potomstva potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Kyselina octová (99 %)
Nátriumacetát
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Bondronat infúzny koncentrát má riediť len s izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy.

Bondronat sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov
Po nariadení: 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariadením.

Po nariadení: Uchovávať pri 2 °C – 8 °C (v chladničke).

Z mikrobiologického hľadiska sa má tento liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, jeho užívateľ je zodpovedný za podmienky a dĺžku uchovávania pred použitím, ktorá by za normálnych okolností nemala presiahnuť 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, ak nariadenie neprebehlo za kontrolovaných a platných aseptických podmienok.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bondronat je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1, 5 a 10 injekčných liekoviek (6 ml sklenené injekčné liekovky typu I s bromobutylovou gumovou zátkou).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PRELŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. jún 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. jún 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Infúzny koncentrát

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

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

Filmom obalená tableta

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť implementáciu pripomienkovej karty pacienta týkajúcej sa upozornenia na osteonekrózu čelúste.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Papierová skladačka****1. NÁZOV LIEKU**

Bondronat 2 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Nátriumacetát, chlorid sodný, kyselina octová a voda na injekciu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútrožilové použitie, formou infúzie po nariadení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariadením. Po nariadení je infúzny roztok stabilný 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke)

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/012/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Bondronat 2 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Papierová skladačka

1. NÁZOV LIEKU

Bondronat 50 mg filmom obalené tablety
kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Tablety obsahujú aj monohydrát laktózy. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Tablety necmúľajte, nehryzte ani nedrvte
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/012/009 28 filmom obalených tabliet
EU/1/96/012/010 84 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

bondronat 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
Blister

1. NÁZOV LIEKU

Bondronat 50 mg filmom obalené tablety
kyselina ibandronová

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pia
So
Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Papierová skladačka****1. NÁZOV LIEKU**

Bondronat 6 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 6 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Nátriumacetát, chlorid sodný, kyselina octová a voda na injekciu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka
5 injekčných liekoviek
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútrožilové použitie formou infúzie po nariadení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie pred nariadením. Po nariadení je infúzny roztok stabilný 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke)

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/012/011: 1 injekčná liekovka
EU/1/96/012/012: 5 injekčných liekoviek
EU/1/96/012/013: 10 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Bondronat 6 mg infúzny koncentrát
kyselina ibandronová
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Bondronat 2 mg infúzny koncentrát kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Bondronat a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Bondronat
3. Ako sa Bondronat podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bondronat
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bondronat a na čo sa používa

Bondronat obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú. Táto patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty.

Bondronat sa používa u dospelých a bol vám predpísaný, ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa vám rozšírila do kostí (čo sa označuje ako “kostné metastázy”)

- Pomáha predchádzať vzniku zlomenín (fraktúr) kostí
- Pomáha predchádzať vzniku ďalších problémov s kosťami, pri ktorých môže byť potrebný chirurgický zákrok alebo rádioterapia (liečba ožarovaním).

Bondronat môže byť taktiež predpísaný, ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru.

Bondronat účinkuje tak, že znižuje množstvo vápnika, ktoré sa stráca z kostí. Takto pomáha pri zastavovaní procesu oslabovania kostí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Bondronat

Bondronat vám nesmú podať:

- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte alebo ste niekedy mali nízke hladiny vápnika v krvi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z horeuvedeného, tento liek vám nesmú podať. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, než vám podajú Bondronat.

Upozornenia a opatrenia

U pacientov, ktorí dostávali Bondronat na liečbu nádorového ochorenia, sa v hláseniach po uvedení lieku na trh veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kostí čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je to bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Pred začiatkom liečby povedzte svojmu lekárovi/ zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečený bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste pred začatím liečby Bondronatom absolvovali preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatológa alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Bondronatom.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

U pacientov dlhodoboliečených ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. kosti predlaktia (lakt'ovej kosti) a holennej kosti (píšťaly). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým ako vám podajú Bondronat obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste alergický na akékoľvek iné bisfosfonáty
- ak máte v krvi vysoké alebo nízke hladiny vitamínu D, vápnika alebo akýchkoľvek iných minerálov
- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy so srdcom a lekár vám odporučil obmedziť váš denný príjem tekutín.

Prípady závažnej, niekedy smrteľnej alergickej reakcie boli hlásené u pacientov liečených kyselinou ibandronovou podávanou do žily.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov ako dýchavičnosť/ťažkosti s dýchaním, pocit stiahnutého hrdla, opuch jazyka, závrat, pocit straty vedomia, sčervenanie alebo opuch tváre, vyrážka na tele, nevoľnosť a vracanie, ihneď upozorníte vášho lekára alebo zdravotnú sestru (pozri časť 4).

Deti a dospelávajúci

Bondronat sa nemá podávať deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Bondronat

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to nutné kvôli tomu, že Bondronat môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré ďalšie lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Bondronat.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak ste liečený injekčne podávaným typom antibiotika nazývaným „aminoglykozid“, napríklad gentamicínom. Je to nutné kvôli tomu, že tak aminoglykozidy, ako aj Bondronat môžu znižovať množstvo vápnika v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Bondronat vám nesmú podať, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Predtým ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Bondronat nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak chcete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, najskôr sa o tom poraďte so svojím lekárom.

Bondronat obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate je bez sodíka.

3. Ako sa podáva Bondronat

Podanie tohto lieku

- Bondronat obvykle podáva lekár alebo iný zdravotnícky personál, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny
- podáva sa formou infúzie do žily.

Počas liečby Bondronatom vám váš lekár môže pravidelne robiť krvné vyšetrenia. Pomocou nich sa overí, či vám podajú správne množstvo lieku.

Aké množstvo lieku sa podáva

Váš lekár stanoví množstvo Bondronatu, ktoré vám budú podávať, v závislosti od vášho ochorenia. Ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila do kostí, potom odporúčaná dávka je 3 injekčné liekovky (6 mg) každé 3-4 týždne, ako infúzia podávaná do žily počas aspoň 15 minút.

Ac máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru, potom odporúčaná dávka jednorazového podania je 1 injekčná liekovka (2 mg) alebo 2 injekčné liekovky (4 mg), v závislosti od závažnosti vášho ochorenia. Tento liek sa podáva ako infúzia do žily viac ako dve hodiny. O opakovanom podávaní sa môže uvažovať v prípade nedostatočnej odpovede, alebo ak sa vaša choroba znovu objaví.

Ac máte problémy s obličkami, váš lekár môže upraviť dávku a dĺžku trvania infúzie do žily.

Ac máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)

- pretrvávajúca bolesť a zápal oka
- nová bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, v bedrovom kĺbe alebo v slabine. Môžete mať skoré prejavy možnej atypickej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- bolesť alebo podráždenie v ústach alebo v čelusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čelusťou (nekrózou (odumretím kostného tkaniva) čelustnej kosti)).
- povedzte svojmu lekárovi, ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Môže to byť príznak poškodenia kosti ucha
- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, spolu so sťaženým dýchaním. Môžete mať závažnú potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu (pozri časť 2)

- závažné nežiaduce kožné reakcie.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- astmatický záchvat.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu choroby, únavy, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Tieto príznaky zvyčajne vymiznú počas niekoľkých hodín alebo dní. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní
- zvýšenie telesnej teploty
- bolesť žalúdka alebo brucha, tráviace ťažkosti, pocit choroby, vracanie alebo hnačka
- nízke hladiny vápnika alebo fosfátov v krvi
- zmeny vo výsledkoch krvných testov GMT (gama-glutamyltransferáza) alebo zvýšená hladina kreatinínu
- problém so srdcovým rytmom nazývaným “ramienkový blok ”
- bolesť kostí a svalov
- bolesť hlavy, pociťovanie závratu alebo slabosti
- pocit smädu, bolesť v hrdle, zmeny vo vnímaní chuti
- opuchnuté nohy alebo chodidlá
- bolestivé kĺby, artritída (zápal kĺbov) alebo iné problémy s kĺbmi
- problémy s prístítnymi telieskami
- tvorba krvných podliatin
- infekcie
- problém s očami nazývaný šedý zákal
- kožné problémy
- problémy so zubami.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- tras alebo chvenie
- prívelký pokles telesnej teploty (podchladenie)
- chorobný stav postihujúci krvné cievy v mozgu, nazývaný „mozgovocievna porucha“
- problémy so srdcom a krvným obehom (vrátane búšenia srdca, srdcového infarktu, zvýšeného krvného tlaku a kŕčových žíl)
- zmeny počtu krviniek (málokrvnosť)
- vysoká hladina alkalického fosfatázy v krvi
- nahromadenie tekutiny a opuch [„lymfedém“ = opuch podmienený nahromadením miazgy (lymfy)]
- tekutina v pľúcach
- problémy so žalúdkom, ako napríklad „gastroenteritída“ (zápal sliznice žalúdka a tenkého čreva) alebo „gastritída“ (zápal sliznice žalúdka)
- žlčové kamene
- neschopnosť močiť, zápal močového mechúra
- migréna
- bolesť nervov, poškodený nervový koreň
- strata sluchu
- zvýšená citlivosť na zvuk alebo dotyk, zlepšené vnímanie chuti alebo zmeny čuchu
- ťažkosti s prehĺtaním
- vredy v ústach, opuchnuté pery („cheilitída“), aftózny zápal sliznice ústnej dutiny (drobné vriedky so začervenaním ich okolia v dutine ústnej vyvolané kvasinkami)
- svrbenie alebo mravenčenie pokožky okolo úst
- bolesť v panve, výtok z pošvy, svrbenie alebo bolesť pošvy
- nezhubný kožný nádor
- strata pamäti
- problémy so spánkom, pocit úzkosti, citová nestabilita, alebo výkyvy nálady

- vypadávanie vlasov
- bolesť alebo ranka v mieste podania injekcie
- chudnutie
- obličková cysta (váčok s obsahom tekutiny).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bondronat

- Uchovávajte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Po nariadení je infúzny roztok stabilný počas 24 hodín pri 2 °C – 8° C (v chladničke).
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častičky.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bondronat obsahuje

- Liečivo je kyselina ibandronová. Jedna injekčná liekovka s obsahom 2 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 2 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát)
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina octová, octan sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá Bondronat a obsah balenia

Bondronat je bezfarebný, číry roztok. Bondronat je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1 injekčnú liekovku (2 ml sklenená injekčná liekovka typu I s bromobutylovou gumovou zátkou).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Alebo

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

Španielsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Dávkovanie: Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčané dávkovanie pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg, ktoré sa podávajú intravenózne každé 3 – 4 týždne. Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Dávkovanie: Liečba hyperkalcémie vyvolanej nádorovým procesom

Bondronat sa obvyčajne podáva v nemocnici. Dávku stanoví lekár po zvážení nasledujúcich faktorov.

Pred liečbou Bondronatom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zvážiť stupeň hyperkalcémie ako aj druh nádorového ochorenia. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín* $\square 3$ mmol/l alebo $\square 12$ mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalcémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

* Poznámka: koncentrácie vápnika v sére korigované vzhľadom na albumín sa vypočítajú nasledujúcim spôsobom:

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mmol/l) = Vápnik v sére (mmol/l) – $[0,02 \times \text{albumín (g/l)}] + 0,8$

alebo

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mg/dl) = Vápnik v sére (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}]$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 – 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Spôsob a cesta podávania

Bondronat infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Za týmto účelom sa obsah injekčnej liekovky používa nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami - pridá sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 100 ml 5 % roztoku glukózy, pričom dĺžka infúzie je aspoň 15 minút. Pozri aj vyššie uvedenú časť s dávkovaním pre pacientov s poruchou funkcie obličiek
- Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorom - pridá sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia trvá minimálne 2 hodiny.

Poznámka:

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Bondronat infúzny koncentrát má riediť len izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy. Bondronat infúzny koncentrát sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

Nariedené roztoky sú určené na jednorazové použitie. Podat' sa majú len číre roztoky, ktoré neobsahujú žiadne častice.

Nariedený roztok sa odporúča podať okamžite (pozri bod 5 tejto písomnej informácie „Ako uchovávať Bondronat“).

Bondronat infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Bondronat infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

Frekvencia podávania

Pri liečbe hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom sa Bondronat infúzny koncentrát podáva formou jednorazovej infúzie.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa Bondronat podáva formou infúzie v 3 – 4 týždňových intervaloch.

Dĺžka liečby

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Pacientom s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa má Bondronat vo forme infúzie podávať každé 3 – 4 týždne. V klinických štúdiách liečba trvala až 96 týždňov.

Predávkovanie

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou otravou Bondronatom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať.

Klinicky významná hypokalciémia (veľmi nízke hladiny vápnika v sére) sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.

Písomná informácia pre používateľa

Bondronat 50 mg filmom obalené tablety kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Bondronat a na čo sa užíva
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Bondronat
3. Ako užívať Bondronat
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bondronat
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bondronat a na čo sa užíva

Bondronat obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú. Táto patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty.

Bondronat sa používa u dospelých a bol vám predpísaný, ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa vám rozšírila do kostí (čo sa označuje ako „kostné metastázy“).

- Pomáha predchádzať vzniku zlomenín (fraktúr) kostí
- Takisto pomáha predchádzať vzniku ďalších problémov s kosťami, pri ktorých môže byť potrebný chirurgický zákrok alebo rádioterapia (liečba ožarovaním).

Bondronat účinkuje tak, že znižuje množstvo vápnika, ktoré sa stráca z kostí. Takto pomáha pri zastavovaní procesu oslabovania kostí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Bondronat

Neužívajte Bondronat:

- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku, (uvedených v časti 6)
- ak máte problémy s pažerákom (ezofágom) ako napríklad zúženie alebo ťažkosti s prehĺtaním
- ak nie ste schopný stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe súvisle aspoň jednu hodinu (60 minút)
- ak máte alebo ste niekedy mali nízke hladiny vápnika v krvi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z horeuvedeného, neužívajte tento liek. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než užijete Bondronat.

Upozornenia a opatrenia

U pacientov, ktorí užívali Bondronat na liečbu nádorového ochorenia, sa v hláseniach po uvedení lieku na trh veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je to bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Pred začiatkom liečby povedzte svojmu lekárovi/ zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečení bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste pred začatím liečby Bondronatom absolvovali preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatológa alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Bondronatom.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

U pacientov dlhodoboboliekovaných ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. kosti predlaktia (lakt'ovej kosti) a holennej kosti (píšťaly). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektorí pacienti pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým ako začnete užívať Bondronat obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste alergický (precitlivený) na akékoľvek iné bisfosfonáty
- ak máte nejaké ťažkosti s prehĺtaním alebo trávením
- ak máte v krvi vysoké alebo nízke hladiny vitamínu D alebo akýchkoľvek iných minerálov
- ak máte problémy s obličkami.

Môže sa vyskytnúť podráždenie, zápal alebo tvorba vredov v pažeráku, často s príznakmi silnej bolesti v hrudníku, silné bolesti pri prehĺtaní jedla a/alebo pití, ťažká nevoľnosť alebo vracanie, najmä, ak nevypijete plný pohár vody a/alebo ak si ľahnete do jednej hodiny od užitia Bondronatu. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, prestaňte užívať Bondronat a porozprávajte sa so svojim lekárom (pozri časti 3 a 4).

Deti a dospievajúci

Bondronat sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Bondronat

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárníkovi. Je to nutné kvôli tomu, že Bondronat môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré ďalšie lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Bondronat.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- doplnky výživy s obsahom vápnika, horčíka, železa alebo hliníka

- kyselinu acetylsalicylovú a nesteroidové protizápalové lieky označované skratkou „NSAIDs“, napríklad ibuprofén alebo naproxén. Je to preto, že NSAIDs a Bondronat môžu podráždiť žalúdok a črevá
- injekčne podávaný typ antibiotika nazývaný „aminoglykozid“, napríklad gentamicín. Je to nutné kvôli tomu, že tak aminoglykozidy, ako aj Bondronat môžu znižovať množstvo vápnika v krvi.

Užívanie liekov, ktoré znižujú kyslosť žalúdka, ako napríklad cimetidínu a ranitidínu, môže mierne zvýšiť účinky Bondronatu.

Bondronat a jedlo a nápoje

Neužívajte Bondronat s jedlom ani s inými nápojmi okrem vody, pretože Bondronat je menej účinný ak sa užíva s jedlom alebo nápojmi (pozri časť 3).

Bondronat užívajte aspoň 6 hodín po tom, čo ste naposledy požili jedlo, nápoj alebo akýkoľvek iný liek, či doplnok výživy (napr. produkty obsahujúce vápnik (mlieko), hliník, horčík a železo) okrem vody. Po užití tablety počkajte aspoň 30 minút. Potom môžete požiť prvé jedlo alebo nápoj a užiť iné lieky alebo doplnky výživy.

Tehotenstvo a dojčenie

Bondronat neužívajte, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Bondronat nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo, obsluhovať stroje. Ak chcete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, najskôr sa o tom poraďte so svojím lekárom.

Bondronat obsahuje laktózu

Ak vám lekár povedal, že neznášate alebo nedokáže stráviť niektoré cukry (napríklad ak máte intoleranciu galaktózy, laponský deficit laktázy alebo máte poruchu absorpcie glukózy a galaktózy), poraďte sa so svojím lekárom pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Bondronat

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užite tabletu aspoň 6 hodín po tom, čo ste naposledy požili jedlo, nápoj alebo akýkoľvek iný liek, či doplnok výživy okrem vody. Nepite vodu s vysokou koncentráciou vápnika. Ak máte pochybnosti týkajúce sa potenciálne vysokých hladín vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda), odporúča sa použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.

Počas liečby Bondronatom vám váš lekár môže pravidelne robiť krvné vyšetrenia. Pomocou nich sa overí, či máte predpísané správne množstvo lieku.

Užívanie tohto lieku

Je dôležité, aby ste Bondronat užívali v správnom čase a správnym spôsobom. Je to nutné kvôli tomu, že Bondronat môže spôsobiť podráždenie, zápal alebo vredy v pažeráku (ezofágu).

Môžete zabrániť, aby k tomu došlo, keď budete robiť nasledovné:

- Tabletú užite hneď, ako ráno vstanete, ešte predtým, než skonzumujete prvé jedlo, nápoj alebo užijete akýkoľvek liek alebo doplnky výživy
- Tabletú zapite plným pohárom vody (asi 200 ml). Tabletú nezapíjajte žiadnym iným nápojom okrem vody

- Tabletu prehltajte celú. Tabletu nežujte, necmúľajte ani nedrhte. Tabletu nenechajte rozpustiť v ústach
- Po užití tablety počkajte aspoň 30 minút. Potom môžete skonzumovať prvé jedlo a nápoj a užiť akékoľvek lieky alebo doplnky výživy
- Počas užívania tablety a v priebehu nasledujúcej hodiny (60 minút) zostaňte vo vzpriamenej polohe (sedzte alebo stojte). V opačnom prípade sa časť lieku môže dostať naspäť do pažeráka (ezofágu).

Aké množstvo lieku užívať

Zvyčajná dávka Bondronatu je jedna tableta každý deň. Ak máte stredne závažné problémy s obličkami, lekár vám môže znížiť dávku na jednu tabletu každý druhý deň. Ak máte závažné problémy s obličkami, lekár vám môže znížiť dávku na jednu tabletu každý týždeň.

Ak užijete viac Bondronatu, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet, bezodkladne sa obráťte na svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Ešte pred odchodom vypite plný pohár mlieka. Nevyvolávajte si vracanie. Neľahnite si.

Ak zabudnete užiť Bondronat

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak tabletu užívate každý deň, zabudnutú dávku úplne vynechajte. Na ďalší deň potom pokračujte v obvyklom užívaní. Ak tabletu užívate každý druhý deň alebo jedenkrát týždenne, obráťte sa o radu na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete užívať Bondronat

V užívaní Bondronatu pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Je to nutné kvôli tomu, že liek bude účinkovať iba vtedy, ak sa bude užívať po celý čas.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť, pálenie záhy a ťažkosti pre prehĺtanie (zápal pažeráka).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- silné bolesti žalúdka. Môže to byť príznakom krvácajúceho vredu v hornej časti dvanástnika (duodenum) alebo je vaša žalúdočná sliznica zapálená (gastritída)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- pretrvávajúca bolesť a zápal oka
- nová bolesť, slabosť alebo ťažkosti so stehnom, bedrovým kĺbom alebo slabinou. Môžete mať skoré prejavy možnej nezvyčajnej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- bolesť alebo boľavé miesto v ústach alebo čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (nekróza (odumretie kostného tkaniva) čeľustnej kosti))
- povedzte svojmu lekárovi ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Môže to byť príznak poškodenia kosti ucha
- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, spolu so sťaženým dýchaním. Môžete mať závažnú potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu

- závažné nežiaduce kožné reakcie.

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- astmatický záchvat.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť brucha, porucha trávenia
- nízka hladina vápnika v krvi
- slabosť.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudníku
- svrbenie alebo mravenčenie pokožky (parestézia)
- príznaky podobné chrípke, pocit, že sa celkovo necítite dobre alebo pocit bolesti
- suchosť v ústach, neobvyklá chuť v ústach alebo ťažkosti s prehĺtaním
- málokrvnosť
- vysoké hladiny močoviny alebo vysoké hladiny hormónu prištítnnej žľazy v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bondronat

- Uchovávejte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte Bondronat po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na označení škatule po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávejte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávejte blister vo vonkajšom obale.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bondronat obsahuje

- Liečivo je kyselina ibandrónová. Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandrónovej (ako sodný monohydrát).

Ďalšie zložky sú:

- jadro tablety: monohydrát laktózy, povidón, mikrokryštalická celulóza, krospovidón, purifikovaná kyselina stearová, koloidný oxid kremičitý
- obal tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), mastenec, makrogol 6 000.

Ako vyzerá Bondronat a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú podlhovastého tvaru a bielej až sivobielej farby, označené L2/IT. Sú dostupné v baleniach po 28 a 84 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Bondronat 6 mg infúzny koncentrát kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Bondronat a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Bondronat
3. Ako sa Bondronat podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bondronat
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bondronat a na čo sa používa

Bondronat obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú. Táto patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty.

Bondronat sa používa u dospelých a bol vám predpísaný, ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa vám rozšírila do kostí (čo sa označuje ako "kostné „metastázy“)

- Pomáha predchádzať vzniku zlomenín (fraktúr) kostí
- Pomáha predchádzať vzniku ďalších problémov s kosťami, pri ktorých môže byť potrebný chirurgický zákrok alebo rádioterapia (liečba ožarovaním).

Bondronat môže byť taktiež predpísaný, ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru.

Bondronat účinkuje tak, že znižuje množstvo vápnika, ktoré sa stráca z kostí. Týmto pomáha pri zastavovaní pocesu oslabovania kostí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým ako vám podajú Bondronat

Bondronat vám nesmú podať:

- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- keď máte alebo ste niekedy mali nízke hladiny vápnika v krvi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z horeuvedeného, tento liek vám nesmú podať. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred tým, než vám podajú Bondronat.

Upozornenia a opatrenia

U pacientov, ktorí dostávali Bondronat na liečbu nádorového ochorenia, sa v hláseniach po uvedení lieku na trh veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kostí čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je to bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Pred začiatkom liečby povedzte svojmu lekárovi/ zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečení bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste pred začatím liečby Bondronatom absolvovali preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatológa alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Bondronatom.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

U pacientov dlhodoboliečených ibandronátom boli zároveň hlásené atypické zlomeniny dlhých kostí, napr. kosti predlaktia (lakt'ovej kosti) a holennej kosti (píšťaly). Tieto zlomeniny vznikajú po nepatrnom alebo žiadnom zranení a niektoré pacientky pociťujú pred vznikom úplnej zlomeniny v oblasti zlomeniny bolesť.

Predtým ako vám podajú Bondronat obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste alergický na akékoľvek iné bisfosfonáty
- ak máte v krvi vysoké alebo nízke hladiny vitamínu D, vápnika alebo akýchkoľvek iných minerálov
- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy so srdcom a lekár vám odporučil obmedziť váš denný príjem tekutín.

Prípady závažnej, niekedy smrteľnej alergickej reakcie boli hlásené u pacientov liečených kyselinou ibandronovou podávanou do žily.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov ako dýchavičnosť/ťažkosti s dýchaním, pocit stiahnutého hrdla, opuch jazyka, závrat, pocit straty vedomia, sčervenanie alebo opuch tváre, vyrážka na tele, nevoľnosť a vracanie, ihneď upozornite lekára alebo zdravotnú sestru (pozri časť 4).

Deti a dospievajúci

Bondronat sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Bondronat

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali

resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to nutné kvôli tomu, že Bondronat môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré ďalšie lieky účinkujú. Niektoré ďalšie lieky zase môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Bondronat.

Svojho lekára alebo lekárnika informujte najmä vtedy, ak ste liečený injekčne podávaným typom antibiotika nazývaným „aminoglykozid“, napríklad gentamicínom. Je to nutné kvôli tomu, že tak aminoglykozidy, ako aj Bondronat môžu znižovať množstvo vápnika v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Bondronat vám nesmú podať, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte. Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Bondronat nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak chcete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, najskôr sa o tom poraďte so svojim lekárom.

Bondronat obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej liekovke, t.j. v podstate je bez sodíka.

3. Ako sa Bondronat podáva

Podanie tohto lieku

- Bondronat obvykle podáva lekár alebo iný zdravotnícky personál, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny
- Podáva sa formou infúzie do žily.

Počas liečby Bondronatom vám lekár môže pravidelne robiť krvné vyšetrenia. Pomocou nich sa overí, či vám podajú správne množstvo lieku.

Aké množstvo lieku sa podáva

Váš lekár stanoví množstvo Bondronatu, ktoré vám budú podávať, v závislosti od vášho ochorenia. Ak máte rakovinu prsníka, ktorá sa rozšírila do kostí, potom odporúčaná dávka je 1 injekčná liekovka (6 mg) každé 3-4 týždne, ako infúzia podávaná do žily počas aspoň 15 minút.

Ac máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi v dôsledku nádoru, potom odporúčaná dávka jednorazového podania je 2 mg alebo 4 mg, v závislosti od závažnosti vášho ochorenia. Tento liek sa podáva ako infúzia do žily viac ako dve hodiny. O opakovanom podávaní sa môže uvažovať v prípade nedostatočnej odpovede, alebo ak sa vaša choroba znovu objaví.

Ac máte problémy s obličkami, lekár môže upraviť dávku a dĺžku trvania infúzie do žily.

Ac máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- pretrvávajúca bolesť a zápal oka
- nová bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, v bedrovom kĺbe alebo v slabine. Môžete mať skoré prejavy možnej atypickej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- bolesť alebo podráždenie v ústach alebo v čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (s nekrózou) odumretím kostného tkaniva) čeľustnej kosti
- povedzte svojmu lekárovi, ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Môže to byť príznak poškodenia kosti ucha
- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, spolu so sťaženým dýchaním. Môžete mať závažnú potenciálne život ohrozujúcu alergickú reakciu (pozri časť 2)
- závažné nežiaduce kožné reakcie.

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- astmatický záchvat.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu choroby, únavy, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Tieto príznaky zvyčajne vymiznú počas niekoľkých hodín alebo dní. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní
- zvýšenie telesnej teploty
- bolesť žalúdka alebo brucha, tráviace ťažkosti, pocit choroby, vracanie alebo hnačka
- nízke hladiny vápnika alebo fosfátov v krvi
- zmeny vo výsledkoch krvných testov ako je GMT(gama-glutamyltransferáza) alebo zvýšená hladina kreatinínu
- problém so srdcovým rytmom nazývaným "ramienkový blok "
- bolesť kostí a svalov
- bolesť hlavy, pociťovanie závratu alebo slabosti
- pocit smädu, bolesť v hrdle, zmeny vo vnímaní chuti
- opuchnuté nohy alebo chodidlá
- bolestivé kĺby, artritída (zápal kĺbov) alebo iné problémy s kĺbmi
- problémy s prístítnymi telieskami
- tvorba krvných podliatin
- infekcie
- problém s očami nazývaný šedý zákal
- kožné problémy
- problémy so zubami.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- tras alebo chvenie
- priveľký pokles telesnej teploty (podchladenie)
- chorobný stav postihujúci krvné cievy v mozgu, nazývaný „mozgovocievna porucha“
- problémy so srdcom a krvným obehom (vrátane búšenia srdca, srdcového infarktu, zvýšeného krvného tlaku a kŕčových žíl)
- zmeny počtu krviniek (málokrvnosť)
- vysoká hladina alkalickej fosfatázy v krvi
- nahromadenie tekutiny a opuch „lymfedém“ = opuch podmienený nahromadením miazgy (lymfy)
- tekutina v pľúcach
- problémy so žalúdkom, ako napríklad „gastroenteritída“ (zápal sliznice žalúdka a tenkého čreva) alebo „gastritída“ (zápal sliznice žalúdka)
- žlčové kamene
- neschopnosť močiť, zápal močového mechúra
- migréna
- bolesť nervov, poškodený nervový koreň
- strata sluchu
- zvýšená citlivosť na zvuk alebo dotyk, zlepšené vnímanie chuti alebo zmeny čuchu
- ťažkosti s prehĺtaním
- vredy v ústach, opuchnuté pery („cheilitída“), aftózne zápal sliznice ústnej dutiny (drobné vriedky so začervenaním ich okolia v dutine ústnej vyvolané kvasinkami)
- svrbenie alebo mravenčenie pokožky okolo úst
- bolesť v panve, výtok z pošvy, svrbenie alebo bolesť pošvy
- nezhubný kožný nádor
- strata pamäti
- problémy so spánkom, pocit úzkosti, citová nestabilita, alebo výkyvy nálady
- vypadávanie vlasov
- bolesť alebo ranka v mieste podania injekcie

- chudnutie
- obličková cysta (váčok s obsahom tekutiny).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bondronat

- Uchovávajúajte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení škatule a injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci
- Po nariadení je infúzny roztok stabilný počas 24 hodín pri 2 °C - 8° C (v chladničke)
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry alebo obsahuje častičky.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bondronat obsahuje

- Liečivo je kyselina ibandronová. Jedna injekčná liekovka s obsahom 6 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 6 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát)
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina octová, octan sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá Bondronat a obsah balenia

Bondronat je číry, bezfarebný roztok. Bondronat je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú 1, 5 a 10 injekčných liekoviek (6 ml sklenená injekčná liekovka typu I s bromobutylovou gumovou zátkou). Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Alebo

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Dávkovanie: Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami

Odporúčané dávkovanie pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami je 6 mg, ktoré sa podávajú intravenózne každé 3 – 4 týždne. Podávanie lieku pomocou infúzie má trvať aspoň 15 minút.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou formou poškodenia funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) nie je nutná úprava dávkovania. U pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami so stredne závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) alebo závažnou formou poškodenia funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), ktorí sú liečení z dôvodu prevencie skeletálnych udalostí, sa majú dodržiavať nasledujúce odporúčania:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie	Objem infúzie ¹ a čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml infúzneho koncentrátu)	100 ml počas 15 minút
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml infúzneho koncentrátu)	500 ml počas 1 hodiny

¹ 0,9 % roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy

² Podávanie každé 3 až 4 týždne

15-minútový čas podávania infúzie sa neskúmal u pacientov s rakovinou s $CL_{Cr} < 50$ ml/min.

Dávkovanie: Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom

Bondronat sa obvyčajne podáva v nemocnici. Dávku stanoví lekár po zvážení nasledujúcich faktorov.

Pred liečbou Bondronatom má byť každý pacient primerane rehydratovaný roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Pri liečbe sa má zvážiť stupeň hyperkalciémie ako aj druh nádorového ochorenia. U väčšiny pacientov s ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín* $\square 3$ mmol/l alebo $\square 12$ mg/dl) sa vystačí s jednorazovou dávkou 4 mg. U pacientov so stredne ťažkou hyperkalciémiou (s hodnotami vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín < 3 mmol/l alebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Najvyššia dávka, ktorá sa použila v klinických štúdiách, bola 6 mg, avšak táto dávka nevedie k ďalšiemu zvyšovaniu účinnosti.

* Poznámka: koncentrácie vápnika v sére korigované vzhľadom na albumín sa vypočítajú nasledujúcim spôsobom:

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mmol/l) = Vápnik v sére (mmol/l) – $[0,02 \times \text{albumín (g/l)}] + 0,8$

alebo

Hodnota vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín (mg/dl) = Vápnik v sére (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{albumín (g/dl)}]$

Pri premene hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín z mmol/l na mg/dl sa táto hodnota násobí 4.

Vo väčšine prípadov je možné znížiť zvýšenú hladinu vápnika v sére v priebehu 7 dní. Priemerný čas do vzniku recidívy (opätovné zvýšenie hodnoty vápnika v sére korigovaného vzhľadom na albumín nad 3 mmol/l) po dávkach 2 mg a 4 mg bol 18 – 19 dní. Pri dávke 6 mg bol priemerný čas do vzniku recidívy 26 dní.

Spôsob a cesta podávania

Bondronat infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Za týmto účelom sa obsah injekčnej liekovky používa nasledovne:

- Prevencia skeletálnych udalostí u pacientov s karcinómom prsníka a kostnými metastázami - pridá sa k 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 100 ml 5 % roztoku glukózy, pričom dĺžka infúzie je aspoň 15 minút. Pozri aj vyššie uvedenú časť s dávkovaním pre pacientov s poruchou funkcie obličiek
- Liečba hyperkalciémie vyvolanej nádorom - pridá sa k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného alebo k 500 ml 5 % roztoku glukózy a infúzia trvá minimálne 2 hodiny.

Poznámka:

Kvôli prevencii vzniku potenciálnych inkompatibilit sa Bondronat infúzny koncentrát má riediť len izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5 % roztokom glukózy. Bondronat infúzny koncentrát sa nemá miešať s roztokmi, ktoré obsahujú vápnik.

Nariedené roztoky sú určené na jednorazové použitie. Podat' sa majú len číre roztoky, ktoré neobsahujú žiadne častice.

Nariedený roztok sa odporúča podať okamžite (pozri bod 5 tejto písomnej informácie „Ako uchovávať Bondronat“).

Bondronat infúzny koncentrát sa má podávať formou intravenózne infúzie.

Treba dávať pozor, aby sa Bondronat infúzny koncentrát nepodal intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

Frekvencia podávania

Pri liečbe hyperkalciémie vyvolanej nádorovým procesom sa Bondronat infúzny koncentrát podáva formou jednorazovej infúzie.

Pri prevencii skeletálnych udalostí u pacientov s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa Bondronat podáva formou infúzie v 3 – 4 týždňových intervaloch.

Dĺžka liečby

Obmedzený počet pacientov (50 pacientov) dostal druhú infúziu kvôli hyperkalciémii. V prípade recidivujúcej hyperkalciémie alebo nedostatočnej účinnosti je možné zvážiť opakovanú liečbu.

Pacientom s rakovinou prsníka a kostnými metastázami sa má Bondronat podávať formou infúzie každé 3 – 4 týždne. V klinických štúdiách liečba trvala až 96 týždňov.

Predávkovanie

Dosiaľ neexistujú žiadne skúsenosti s akútnou otravou Bondronatom infúznym koncentrátom. Keďže v predklinických štúdiách s vysokými dávkami lieku sa zistilo, že cieľovými orgánmi toxicity lieku sú pečeň a obličky, funkcie týchto orgánov sa majú sledovať.

Klinicky významná hypokalciémia (veľmi nízke hladiny vápnika v sére) sa má korigovať intravenóznym podaním glukonátu vápenatého.