

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bondronat 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
Bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bondronat je indiciran pri odraslih za:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (patološke frakture; zapleti, pri katerih je potrebno obsevanje ali kirurški poseg) pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh;
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije z metastazami ali brez njih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Bondronat, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Zdravljenje z zdravilom Bondronat lahko vpelje le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Odmerjanje

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Priporočeni odmerek za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh je 6 mg v obliki intravenske injekcije in ga damo vsake 3 do 4 tedne. Odmerek infundiramo vsaj 15 minut.

Krajši čas infuzije (t.j. 15 min) se uporablja samo pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ali blago ledvično okvaro. Podatkov, ki bi označevali uporabo krajšega časa infuzije pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 50 ml/min, ni na voljo. Pri tej skupini bolnikov morajo predpisovalci upoštevati navodila za odmerjanje in način uporabe iz poglavja *Bolniki z ledvično okvaro* (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije

Pred zdravljenjem z zdravilom Bondronat izvedemo ustrezno hidracijo bolnika z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-%). Presoditi je treba o stopnji hiperkalcemije in tudi o tipu tumorja. V splošnem potrebujejo bolniki z osteolitičnimi metastazami v kosteh manjše odmerke kot bolniki s humoralnim tipom hiperkalcemije. Pri večini bolnikov s hudo hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu* ≥ 3 mmol/l ali ≥ 12 mg/dl) zadošča enkratni odmerek 4 mg. Pri bolnikih z zmerno hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu < 3 mmol/l ali < 12 mg/dl) je učinkovit odmerek 2 mg.

Največji odmerek, ki so ga dajali v kliničnih preskušanjih, je bil 6 mg, vendar ta odmerek ni prispeval k nadaljnjemu izboljšanju glede učinkovitosti.

* Opomba: koncentracije korigiranega kalcija v serumu izračunamo po naslednji formuli:

$$\text{korigirani kalcij v serumu (mmol/l)} = \text{koncentracija kalcija v serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

ali

$$\text{korigirani kalcij v serumu (mg/dl)} = \text{koncentracija kalcija v serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Če želimo korigirani kalcij v serumu, izražen v mmol/l, pretvoriti v mg/dl, vrednost pomnožimo s 4.

V večini primerov lahko zvišane koncentracije kalcija v serumu znižamo na normalno vrednost v 7 dneh. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3 mmol/l) je bila 18 do 19 dni pri 2 mg in 4 mg odmerkih. Mediana časa do relapsa je pri odmerku 6 mg znašala 26 dni.

Omejeno število bolnikov (50 bolnikov) je prejelo drugo infuzijo proti hiperkalcemiji. Ponovitev zdravljenja pride v poštev v primeru povratne hiperkalcemije ali nezadostne učinkovitosti.

Zdravilo Bondronat koncentrat za raztopino za infundiranje je treba aplicirati v obliki intravenske infuzije 2 uri.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 50$ in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 30$ in < 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh je treba upoštevati naslednja priporočila za odmerjanje, da se prepreči z okostjem povezane dogodke (glejte poglavje 5.2):

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek	Volumen infuzije ¹ in čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	100 ml v 15 minutah
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri

¹ 0,9-% raztopina natrijevega klorida ali 5-% raztopina glukoze

² aplikacija vsake 3 do 4 tedne

15-minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/min, niso proučevali.

Starejša populacija (> 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bondronat pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Vsebino vial je treba uporabiti na naslednji način:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov – dodamo k 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 100 ml 5-% raztopine dekstroze in infundiramo najmanj 15 minut. Za bolnike z ledvično okvaro glejte tudi zgornji odstavek;
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije –dodamo k 500 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 500 ml 5-% raztopine dekstroze in infundiramo 2 uri.

Za enkratno uporabo. Uporabi se lahko samo bistra raztopina, brez delcev.

Koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat damo v obliki intravenske infuzije.

Paziti je treba, da koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Bondronat ne dajemo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko to vodi v poškodbo tkiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hipokalcemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z motnjo kosti in presnovo mineralov

Pred začetkom zdravljenja metastatične bolezni kosti z zdravilom Bondronat je potrebno učinkovito zdraviti hipokalcemijo in druge motnje kosti in presnove mineralov.

Za vse bolnike je pomemben zadosten vnos kalcija in vitamina D. Če je vnos s hrano nezadosten, morajo bolniki prejeti dodatke kalcija ali vitamina D ali oboje.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko ibandronsko kislino, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Pri dajanju intravenske injekcije zdravila Bondronat mora biti na voljo ustrezna medicinska podpora in nadzor. Če pride do pojava anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne/alergijske reakcije, takoj prekinite z injiciranjem in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bondronat za indikacije v onkologiji, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o osteonekrozi čeljustnic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba odložiti začetek zdravljenja ali začetek novega ciklusa zdravljenja.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat priporočljivo opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni bolnikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek zdravila, ki zavira resorpcijo kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje proteze, zobozdravstvene bolezni v anamnezi, invazivni zobozdravstveni poseg, npr. izdrtje zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Bondronat skrbijo za dobro ustno higieno in redno opravljajo preglede pri zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečina, oteklina, slabo celjenje ali izcedek iz ran, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Invazivne zobozdravstvene posege se lahko med zdravljenjem opravi le po temeljitem razmisleku, zlasti se jim je treba izogibati v času blizu termina prejema zdravila Bondronat.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bondronat, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza zunanjega sluhovoda

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega sluhovoda, predvsem v povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem. Možni dejavniki tveganja za osteonekrozo zunanjega sluhovoda vključujejo uporabo steroidov, kemoterapijo in/ali lokalne dejavnike tveganja, kot so okužbe ali poškodbe. O možnosti za osteonekrozo zunanjega sluhovoda je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejema difosfonate in imajo simptome boleznih ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjer koli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršne koli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice (glejte poglavje 4.8).

Atipičen zlom drugih dolgih kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili dolgotrajno, so prav tako poročali o atipičnih zlomih drugih dolgih kosti, kot sta podlahtnica in golenica. Kot atipični zlomi stegenice, pride tudi do teh zlomov po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi prodromalna bolečina. V primerih zloma podlahtnice je lahko to povezano s ponavljajočo stresno obremenitvijo, ki je povezana z dolgotrajno uporabo pripomočkov za hojo (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z ledvično okvaro

Klinične študije niso pokazale, da bi pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Bondronat prišlo do poslabšanja ledvične funkcije. Vseeno pa je glede na klinično oceno posameznega bolnika pri zdravljenju z zdravilom Bondronat priporočljivo spremljati delovanje ledvic, serumski kalcij, fosfat in magnezij (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Ker za bolnike s težko insuficienco jeter klinični podatki niso na voljo, za to skupino bolnikov ne moremo dati priporočil o odmerjanju (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro srca

Pri bolnikih z nevarnostjo srčnega popuščanja se je treba izogibati hiperhidraciji.

Bolniki z znano preobčutljivostjo na druge difosfonate

Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na druge difosfonate.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Bondronat je praktično brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

Pri sočasnem jemanju difosfonatov z aminoglikozidi je potrebna previdnost, ker lahko obe učinkovini znižata koncentracijo kalcija v serumu za daljše obdobje. Pozorni moramo biti tudi na možnost razvoja hipomagneziemije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato se zdravila Bondronat med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije na podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravila Bondronat se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevnih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Bondronat nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najbolj resni neželeni učinki so anafilaktične reakcije/šok, atipični zlomi stegenice, osteonekroza čeljustnic in vnetje oči (glejte odstavek "Opis izbranih neželenih učinkov" in poglavje 4.4).

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije je najpogosteje povezano z zvišanjem telesne temperature. Manj pogosto poročajo o znižanju serumskega kalcija pod spodnjo mejo normale (hipokalcemija). V večini primerov posebno zdravljenje ni potrebno, simptomi izginejo po nekaj urah ali dneh.

Pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh je bilo zdravljenje najpogosteje povezano z astenijo, ki ji je sledilo zvišanje telesne temperature in glavobol.

Tabelarični prikaz neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke iz ključne študije faze III (zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije: 311 bolnikov se je zdravilo z zdravilom Bondronat 2 mg ali 4 mg; preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh: 152 bolnikov se je zdravilo z zdravilom Bondronat 6 mg) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Neželjeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželjeni učinki, o katerih so poročali pri intravenskem dajanju zdravila Bondronat

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba	cistitis, vaginitis, kandidoza v ustih			
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe		benigna kožna neoplazma			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, diskrazija krvi			
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost†, bronhospazem†, angioedem†, anafilaktična reakcija/šok†**	poslabšanje astme
Bolezni endokrinega sistema	okvara ščitnice				
Presnovne in prehranske motnje	hipokalcemija**	hipofosfatemija			
Psihiatrične motnje		motnje spanca, anksioznost, čustvena labilnost			
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, motnje čuta za okus	cerebrovaskularna bolezen, lezija živčnih korenov, amnezija, migrena, nevralgija, hipertoniya, hiperastezija, parestezija okoli ust, parozmija			
Očesne bolezni	katarakta		vnetje oči†**		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		gluhota			
Srčne bolezni	kračni blok	srčnomišična ishemija, kardiovaskularna bolezen, palpitanje			
Bolezni dihal, prsnega koša in	faringitis	pljučni edem, stridor			

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
mediastinalnega prostora					
Bolezni prebavil	diareja, bruhanje, dispepsija, gastrointestinalna bolečina, bolezen zob	gastroenteritis, gastritis, ulceracija ust, disfagija, heilitis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holelitiaza			
Bolezni kože in podkožja	bolezen kože, ehimoza	osip, plešavost		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	osteoartritis, mialgija, artralgija, bolezen sklepov, bolečina v kosteh		atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic†**, osteonekroza zunanega sluhovoda (neželeni učinek skupine difosfonatov)†	Atipični zlomi dolgih kosti, ki niso stegenica
Bolezni sečil		zastajanje seča, ledvična cista			
Motnje reprodukcije in dojk		bolečine v medenici			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, gripi podobna bolezen**, periferni edem, astenija, žeja	hipotermija			
Preiskave	zvišana γ -GT, zvišan kreatinin	zvišane koncentracije alkalne fosfataze v krvi, znižanje telesne mase			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodba, bolečina na mestu injiciranja			

**Glejte nadaljne informacije spodaj

† ugotovljeni po prihodu zdravila na trg

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

Zmanjšano renalno izločanje kalcija lahko spremlja padeč koncentracije fosfata v serumu, kar pa ne zahteva zdravljenja. Serumske koncentracije kalcija lahko padejo do hipokalcemičnih vrednosti.

Gripi podobna bolezen

Pojavil se je gripi podobni sindrom, ki je vključeval vročino, mrzlico, bolečino v mišicah in/ali kosteh. V večini primerov posebno zdravljenje ni bilo potrebno in simptomi so izveneli po nekaj urah/dneh.

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Atipični subtrohanterični in diafizni zlomi stegenice

Čeprav patofiziologija ni gotova, dokazi epidemioloških študij kažejo povečano tveganje za atipične subtrohanterične in diafizne zlome stegenice med dolgotrajnim zdravljenjem z difosfonati zaradi postmenopavzne osteoporozе, še posebej po treh do petih letih uporabe. Absolutno tveganje za atipični subtrohanterični in diafizni zlom dolgih kosti (neželene učinek skupine difosfonatov) ostaja zelo nizek.

Vnetje oči

Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis in skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali, dokler niso ibandronske kisline ukinili.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko ibandronsko kislino, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja s koncentratom za raztopino za infundiranje Bondronat. Ker so v predkliničnih študijah z velikimi odmerki ugotovili, da so ledvice in jetra tarčni organi za toksičnost, je treba pri zdravljenju spremljati ledvično in jetrno funkcijo. Klinično pomembno hipokalcemijo je treba popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati. Oznaka ATC: M05BA06

Ibandronska kislina pripada skupini difosfonatov, ki specifično delujejo na kosti. Selektivno delovanje difosfonatov na kostno tkivo temelji na njihovi veliki afiniteti do mineralizirane kosti. Difosfonati zavirajo osteoklastno aktivnost, natančen mehanizem pa še vedno ni jasen.

In vivo ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prekinitve gonadne funkcije, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Inhibicijo endogene resorpcije kosti so dokazali tudi s kinetičnimi raziskavami ⁴⁵Ca in s sproščanjem radioaktivnega tetraciklina, predhodno vgrajenega v okostje.

Pri odmerkih, ki so bili precej višji od farmakološko učinkovitih odmerkov, ibandronska kislina ni vplivala na mineralizacijo kosti.

Za resorpcijo kosti zaradi maligne bolezni je značilna čezmerna resorpcija kosti, ki ni uravnotežena z ustrezno gradnjo kosti. Ibandronska kislina selektivno zavira osteoklastno aktivnost, zmanjšuje resorpcijo kosti in tako zmanjšuje zaplete pri okostju zaradi maligne bolezni.

Klinične študije zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalcemije

Klinične študije hiperkalcemije zaradi malignosti so pokazale, da je za zaviralni učinek ibandronske kisline na tumorsko povzročeno osteolizo in še posebno na hiperkalcemijo, povzročeno s tumorjem, značilno znižanje serumskega kalcija in zmanjšano izločanje kalcija z urinom.

V razponih odmerkov, priporočenih za zdravljenje, so med kliničnimi preskušnji za bolnike, ki so pred začetkom zdravljenja imeli korigirani kalcij v serumu $\geq 3,0$ mmol/l po ustrezni rehidraciji, ugotovili naslednje hitrosti odziva in intervale zaupanja.

odmerek ibandronske kisline	% bolnikov z odgovorom	90-% interval zaupanja
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Za te bolnike je bila pri teh odmerkih mediana časa do normokalcemije 4 do 7 dni. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3,0 mmol/l) je bila 18 do 26 dni.

Klinične študije preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Klinične študije pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh so pokazale, da je zaviralni učinek na osteolizo kosti odvisen od odmerka, ki se izraža z označevalci resorpcije kosti ter da so dogodki, povezani z okostjem, odvisni od odmerka.

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh z zdravilom Bondronat 6 mg, danim intravensko, so raziskovali v randomiziranem s placebom kontroliranim preskušanju faze III, ki je potekala 96 tednov. Bolnice z rakom dojke in radiološko potrjenimi metastazami v kosteh so prejemale placebo (158 bolnic) ali 6 mg zdravila Bondronat (154 bolnic). Izsledki tega preskušanja so povzeti spodaj.

Primarni cilj raziskave učinkovitosti

Primarni cilj raziskave je bil stopnja hitrosti obolevnosti okostja (SMPR – skeletal morbidity period rate). Cilj raziskave je sestavljalo več, z okostjem povezanih, dogodkov (SRE – skeletal related event):

- zdravljenje kosti z obsevanjem zaradi fraktur/pretečih fraktur,
- operacija kosti za zdravljenje fraktur,
- vertebralne frakture,
- nevertebralne frakture.

Analiza SMPR je bila časovno omejena, za potencialno povezane dogodke so veljali vsi dogodki, ki so se pojavili enkrat ali večkrat v obdobju 12 tednov. Večkratne dogodke so zaradi analize upoštevali le enkrat. Podatki raziskave so pokazali signifikantno prednost zdravila Bondronat 6 mg, danega intravensko, pred placebom v zmanjšanju SRE, ki so jih merili s SMPR ($p = 0,004$). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bondronat 6 mg, je bilo število SRE značilno zmanjšano, tveganje za nastanek SRE pa 40 % manjše (relativno tveganje 0,6, $p = 0,003$) v primerjavi s placebom. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke in metastatično boleznijo kosti)

	Vsi z okostjem povezani dogodki (SREs)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-vrednost
SMPR (na bolnikovo leto)	1,48	1,19	p = 0,004
število dogodkov (na bolnika)	3,64	2,65	p = 0,025
relativno tveganje SRE	-	0,60	p = 0,003

Sekundarni cilj raziskave učinkovitosti

V primerjavi s placebom se je pri zdravlilu Bondronat 6 mg, danim intravensko, pokazalo statistično značilno izboljšanje rezultata pri bolečini v kosteh. Zmanjšanje bolečine je bilo skozi vso raziskavo pod vrednostjo pred začetkom zdravljenja v primerjavi s placebom, sočasno pa je bila značilno zmanjšana tudi uporaba analgezije. Poslabšanje kakovosti življenja je bilo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bondronat, v primerjavi s placebom značilno manjše. Preglednica 3 nudi tabelaričen pregled sekundarnih rezultatov učinkovitosti.

Preglednica 3. Sekundarni rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke in metastatično boleznijo kosti)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-vrednost
bolečina v kosteh *	0,21	- 0,28	p < 0,001
uporaba analgezije *	0,90	0,51	p = 0,083
kakovost življenja *	- 45,4	-10,3	p = 0,004

* Povprečna sprememba od prve do zadnje ocene.

V primerjavi s placebom se je pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bondronat, v urinu pojavilo statistično značilno izrazito zmanjšanje označevalcev kostne resorpcije (piridinolina in deoksipiridinolina).

V študiji so pri 130 bolnikih z metastatskim rakom dojke primerjali varnost dajanja infuzije zdravila Bondronat v času več kot 1 uro z dajanjem v času 15 minut. Pri kazalcih ledvične funkcije razlik niso opazili. Celoten profil neželenih dogodkov po 15 minutni infuziji je bil skladen z znanim varnostnim profilom pri daljši infuziji. V povezavi s 15 minutno infuzijo niso ugotovili novih varnostnih pomislekov.

15 minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/min, niso proučevali.

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Varnost in učinkovitost zdravila Bondronat pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri dvournih infuzijah 2, 4 in 6 mg ibandronske kisline so bili farmakokinetični parametri odvisni od velikosti odmerka.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči prek ledvic. Pri ljudeh znaša navidezni terminalni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh je pri terapevtskih koncentracijah približno 87-%, zato so medsebojna delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetna.

Biotransformacija

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok in odvisen od odmerka in občutljivosti metode. Navidezni terminalni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 60 ur. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem in 8 ur po peroralnem dajanju. Po intravenskem dajanju ibandronske kisline enkrat na 4 tedne 48 tednov bolnikom z metastatično boleznijo kosti sistemske kumulacije niso opazili.

Skupni očistek ibandronske kisline je nizek, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je soroden kreatininskemu očistku. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže prevzem v kostno tkivo.

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Biološka uporabnost in farmakokinetika ibandronske kisline sta pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v biološki uporabnosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je zelo malo podatkov za bolnike afriškega izvora.

Bolniki z ledvično okvaro

Izpostavljenost ibandronski kislini pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je povezana s kreatininskim očistkom (CLcr). Pri ljudeh s hudo ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLcr = 21,2 ml/min) se je povprečna vrednost AUC_{0-24h} glede na odmerek povečala za 110 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci. V kliničnem farmakološkem preskušanju WP18551 se je po enkratnem 6-mg odmerku, danem intravensko (15 minutna infuzija), povprečna vrednost AUC₀₋₂₄ pri ljudeh z blago ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLcr = 68,1 ml/min) povečala za 14 %, pri ljudeh z zmerno ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLcr = 41,2 ml/min) pa za 86 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci (ocenjeno povprečje CLcr = 120 ml/min). Povprečna C_{max} se pri bolnikih z blago ledvično okvaro ni povečala, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro pa se je povečala za 12 %. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr ≥ 50 in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLcr ≥ 30 in < 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro (CLcr < 30 ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh, ki se zdravijo zaradi preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov, se priporoča prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno. Vezava ibandronske kisline na beljakovine pri terapevtskih koncentracijah je približno 87-%, zato hipoproteinemija pri bolnikih s hudo jetrno okvaro verjetno ne povzroča klinično značilnih povišanj prostih plazemskih koncentracij.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Večvariantna analiza je pokazala, da starost med vsemi preizkušanimi farmakokinetičnimi parametri ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek ledvične okvare).

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi zdravila Bondronat pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni zadostnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Kot pri drugih difosfonatih so bile ledvice primarni tarčni organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost in kancerogeni potencial

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti niso pokazale genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vplivi na sposobnost za razmnoževanje

Po intravenskem zdravljenju z ibandronsko kislino pri podganah in kuncih niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenih učinkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljala povečana izguba pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost za razmnoževanje pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija), zvečano število visceralnih sprememb, pieloureterni sindrom in nepravilnosti zob pri potomcih podgan F1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Ocetna kislina (99 %)
Natrijev acetat
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izognili možnim inkompatibilnostim, lahko koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat razredčimo le z izotonično raztopino natrijevega klorida ali 5-% raztopino glukoze.

Zdravila Bondronat ne smemo mešati z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

6.3 Rok uporabnosti

5 let
Po rekonstituciji: 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo pred rekonstitucijo ne potrebuje posebnih pogojev shranjevanja.

Po rekonstituciji: shranjujte pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku).

Z mikrobiološkega vidika moramo zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in razmere shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. V normalnih razmerah naj zdravila ne bi shranjevali dlje kot 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bila priprava opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Bondronat je na voljo v škatlah, v katerih je 1 viala (2 ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/96/012/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. junij 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 25. junij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Bondronat 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

vsebuje 88,1 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete

Bele do sivo bele filmsko obložene tablete, podolgovate oblike z vgravirano oznako "L2" na eni strani in "IT" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bondronat je indiciran pri odraslih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (patološke frakture; zapleti, pri katerih je potrebno obsevanje ali kirurški poseg) pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Bondronat lahko začne le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 50 mg filmsko obložena tableta na dan.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 50$ in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 30$ in < 50 ml/min) se priporoča prilagoditev odmerka na eno 50 mg filmsko obloženo tableto vsak drugi dan (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) je priporočeni odmerek ena 50 mg filmsko obložena tableta enkrat na teden. Glejte zgornja navodila za odmerjanje.

Starejša populacija (> 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bondronat pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete Bondronat je treba vzeti po postu prek noči (najmanj 6 ur) pred prvim zaužitjem hrane ali pijače v dnevu. Pred jemanjem tablet Bondronat se je prav tako treba izogibati jemanjem drugih zdravil in dodatkov (vključno s kalcijem). Po zaužitju tablete bolnik najmanj 30 minut ne sme zaužiti ničesar. Vodo lahko med zdravljenjem z zdravilom Bondronat pijemo kadar koli (glejte poglavje 4.5). Vode z visoko koncentracijo kalcija se ne sme uporabljati. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je pripočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.

- Tablete je treba pogoltniti cele s polnim kozarcem navadne vode (180 do 240 ml), bolnik mora pri tem stati ali sedeti pokončno.
- Po zaužitju zdravila Bondronat bolniki 60 minut ne smejo leči.
- Bolniki tablet ne smejo žvečiti, sesati ali drobiti, ker se lahko pojavi ulceracija žrela.
- Voda je edina tekočina, ki jo lahko bolnik zaužije z zdravilom Bondronat.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ibandronsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hipokalciemija.
- Nepravilnosti ezofagusa, ki upočasnjujejo praznjenje, kot sta zožitev ali ahalazija ezofagusa.
- Nezmožnost stanja ali pokončnega sedenja vsaj 60 minut.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z motnjo kosti in presnovo mineralov

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat je potrebno učinkovito zdraviti hipokalciemijo in druge motnje kosti in presnove mineralov. Za vse bolnike je pomemben zadosten vnos kalcija in vitamina D. Če je vnos s hrano nezadosten, morajo bolniki prejeti dodatke kalcija, vitamina D ali oboje.

Draženje prebavil

Peroralno uporabljeni difosfonati lahko povzročijo lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavne cevi. Zaradi možnega draženja in poslabšanja osnovne bolezni je pri dajanju zdravila Bondronat bolnikom z aktivnimi težavami v zgornjem delu prebavne cevi (npr. Barrettov požiralnik, disfagija, druge bolezni ezofagusa, gastritis, duodenitis ali razjede) potrebna previdnost.

Pri bolnikih, zdravljenih s peroralnimi difosfonati, so poročali o neželenih dogodkih, kot so vnetje ezofagusa, razjede na ezofagusu in erozije ezofagusa. V nekaterih primerih so bili neželeni dogodki hudi in so zahtevali hospitalizacijo, redko pa so bili povezani s krvavitvijo ali spremljajočo zožitvijo ali perforacijo ezofagusa. Zdi se, da je tveganje za nastanek hudih neželenih dogodkov na ezofagusu večje pri bolnikih, ki zdravila ne jemljejo v skladu z navodili za odmerjanje in/ali tistih, ki nadaljujejo z jemanjem peroralnih difosfonatov tudi po pojavu simptomov, ki kažejo na draženje ezofagusa. Bolniki morajo biti posebej pozorni in zdravilo jemati v skladu z navodili za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Zdravniki morajo biti pozorni na kakršne koli znake ali simptome, ki kažejo na možno ezofagalno reakcijo. Če se pri bolnikih med zdravljenjem z zdravilom Bondronat pojavijo disfagija, bolečina pri požiranju, retrosternalna bolečina ali pojav ali poslabšanje zgage, morajo zdravljenje z zdravilom Bondronat prekiniti in poiskati zdravniško pomoč.

Medtem ko v nadzorovanih kliničnih preskušanjih niso opazili povečanega tveganja pri uporabi peroralnih difosfonatov, so v obdobju trženja zdravila poročali o želodčnih razjedah in razjedah na dvanajstniku, med katerimi je bilo nekaj hudih primerov z zapleti.

Acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Ker acetilsalicilno kislino, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in difosfonate povezujejo z gastrointestinalnim draženjem, je pri sočasnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bondronat za indikacije v onkologiji, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o osteonekrozi čeljustnic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba odložiti začetek zdravljenja ali začetek novega ciklusa zdravljenja.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat priporočljivo opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni bolnikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek zdravila, ki zavira resorpcijo kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje proteze, zobozdravstvene bolezni v anamnezi, invazivni zobozdravstveni poseg, npr. izdrtje zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Bondronat skrbijo za dobro ustno higieno in redno opravljajo preglede pri zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečina, oteklina, slabo celjenje ali izcedek iz ran, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Invazivne zobozdravstvene posege se lahko med zdravljenjem opravi le po temeljitem razmisleku, zlasti se jim je treba izogibati v času blizu termina prejema zdravila Bondronat.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bondronat, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza zunanega sluhovoda

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanega sluhovoda, predvsem v povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem. Možni dejavniki tveganja za osteonekrozo zunanega sluhovoda vključujejo uporabo steroidov, kemoterapijo in/ali lokalne dejavnike tveganja, kot so okužbe ali poškodbe. O možnosti za osteonekrozo zunanega sluhovoda je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in imajo simptome bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjer koli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice (glejte poglavje 4.8).

Atipičen zlom drugih dolgih kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili dolgotrajno, so prav tako poročali o atipičnih zlomih drugih dolgih kosti, kot sta podlahtnica in golenica. Kot atipični zlomi stegenice, pride tudi do teh zlomov po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi prodromalna bolečina. V primerih zloma podlahtnice je lahko to povezano s ponavljajočo stresno obremenitvijo, ki je povezana z dolgotrajno uporabo pripomočkov za hojo (glejte poglavje 4.8).

Ledvična funkcija

Med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Bondronat klinične raziskave niso pokazale poslabšanja ledvične funkcije. Glede na klinično oceno posameznega bolnika pa je ledvično funkcijo, serumske koncentracije kalcija, fosfata in magnezija pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Bondronat, priporočljivo spremljati.

Redka dedna intoleranca

Tablete Bondronat vsebujejo laktozo, zato jih ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze.

Bolniki z znano preobčutljivostjo za druge difosfonate

Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za druge difosfonate.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje med zdravilom in hrano

Pripravki, ki vsebujejo kalcij in druge večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo), vključno z mlekom in hrano, lahko vplivajo na absorpcijo tablet Bondronat. Zato po peroralnem jemanju zdravila najmanj 30 minut takih pripravkov ali hrane ne smemo zaužiti.

Ko so tablete Bondronat jemali 2 uri po standardnem obroku, je bila biološka uporabnost zmanjšana za približno 75 %. Zato priporočamo, da bolnik zaužije tablete po postu prek noči (post naj traja najmanj 6 ur), po zaužitem odmerku pa naj počaka še najmanj 30 minut pred pitjem ali hranjenjem (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ in zaviralci protonske črpalke

Pri zdravih moških prostovoljcih in ženskah v postmenopavzi je intravenski ranitidin povečal biološko uporabnost ibandronske kisline za 20 % (kar je znotraj normalne variabilnosti biološke uporabnosti ibandronske kisline). To je verjetno posledica zmanjšane kislosti želodca. Pri sočasnem jemanju zdravila Bondronat s H₂-antagonisti ali drugimi zdravili, ki zvečajo pH želodca, pa prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Ker acetilsalicilno kislino, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in difosfonate povezujejo z gastrointestinalnim draženjem, je pri sočasnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Aminoglikozidi

Pri sočasnem jemanju difosfonatov z aminoglikozidi je potrebna previdnost, ker lahko obe učinkovini znižata koncentracijo kalcija v serumu za daljše obdobje. Pozorni moramo biti tudi na možnost razvoja hipomagneziemije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato se zdravilo Bondronat med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije na podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravilo Bondronat se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevniških odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Bondronat nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najbolj resni neželeni učinki so anafilaktične reakcije/šok, atipični zlomi stegenice, osteonekroza čeljustnic, draženje prebavil in vnetje oči (glejte odstavek "Opis izbranih neželenih učinkov" in poglavje 4.4). Zdravljenje je bilo najpogosteje povezano z znižanjem serumskega kalcija na pod spodnjo mejo normale (hipokalcemija), sledi dispepsija.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke iz dveh ključnih študij faze III (preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh: 286 bolnikov se je zdravilo z zdravilom Bondronat 50 mg, dajanim peroralno) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri peroralnem dajanju zdravila Bondronat

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			anemija			
Bolezni imunskega sistema					preobčutljivost†, bronhospazem†, angioedem†, anafilaktična reakcija/šok†**	poslabšanje astme
Presnovne in prehranske motnje		hipokalcemija**				
Bolezni živčevja			parestezija, disgevizija (motnje čuta za okus)			
Očesne bolezni				vnetje oči†**		
Bolezni prebavil		esofagitis, bolečina v trebuhu, dispepsija, navzea	krvavitev, razjeda na dvanajstniku, gastritis, disfagija, suha usta			
Bolezni kože in podkožja			pruritus		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice	osteonekroza čeljustnic†**, osteonekroza zunanega sluhovoda (neželeni učinek skupine difosfonatov)†	Atipični zlomi dolgih kosti, ki niso stegenica
Bolezni sečil			azotemija (uremija)			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija	bolečina v prsih, gripi podobna bolezen, občutek slabosti, bolečina			
Preiskave			zvišane vrednosti paratiroidnega hormona v krvi			

**Glejte nadaljne informacije spodaj
† ugotovljeni po prihodu zdravila na trg

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

Zmanjšano renalno izločanje kalcija lahko spremlja padec koncentracije fosfata v serumu, kar pa ne zahteva zdravljenja. Serumske koncentracije kalcija lahko padejo do hipokalcemičnih vrednosti.

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Atipični subtrohanterični in diafizni zlomi stegenice

Čeprav patofiziologija ni gotova, dokazi epidemioloških študij kažejo povečano tveganje za atipične subtrohanterične in diafzne zlome stegenice med dolgotrajnim zdravljenjem z difosfonati zaradi postmenopavzne osteoporozе, še posebej po treh do petih letih uporabe. Absolutno tveganje za atipični subtrohanterični in diafzni zlom dolgih kosti (neželeni učinek skupine difosfonatov) ostaja zelo nizek.

Vnetje oči

Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis in skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali, dokler niso ibandronske kisline ukinili.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za ravnanje pri prevelikem odmerjanju z zdravilom Bondronat ni posebnih priporočil. Preveliko peroralno odmerjanje pa lahko povzroči neželene dogodke v zgornjem gastrointestinalnem traktu, kot so razdražen želodec, zgaga, ezofagitis, gastritis ali razjeda. Za vezavo zdravila Bondronat je treba zaužiti mleko ali antacide. Zaradi možnosti vzdraženja ezofagusa bruhanja ne smemo izzvati, bolnik pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati. Oznaka ATC: M05BA06

Ibandronska kislina pripada skupini difosfonatov, ki specifično delujejo na kosti. Selektivno delovanje difosfonatov na kostno tkivo temelji na njihovi veliki afiniteti do mineralizirane kosti. Difosfonati zavirajo osteoklastno aktivnost, natančni mehanizem pa še vedno ni jasen.

In vivo ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prekinitve gonadne funkcije, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Inhibicijo endogene resorpcije kosti so

dokazali tudi s kinetičnimi raziskavami ⁴⁵Ca in s sproščanjem radioaktivnega tetraciklina, predhodno vgrajenega v okostje.

Pri odmerkih, ki so bili znatno višji od farmakološko učinkovitih odmerkov, ibandronska kislina ni vplivala na mineralizacijo kosti.

Za resorpcijo kosti zaradi maligne bolezni je značilna čezmerna resorpcija kosti, ki ni uravnotežena z ustrezno gradnjo kosti. Ibandronska kislina selektivno zavira osteoklastno aktivnost, zmanjšuje resorpcijo kosti in tako zmanjšuje zaplete pri okostju zaradi maligne bolezni.

Klinične študije pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh so pokazale, da je zaviralni učinek na osteolizo kosti odvisen od odmerka, ki se izraža z označevalci resorpcije kosti ter da so dogodki, povezani z okostjem, odvisni od odmerka.

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh s tabletami Bondronat 50 mg so raziskovali v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanih faze III, ki so potekala 96 tednov. Bolnice z rakom dojke in radiološko potrjenimi metastazami v kosteh so prejemale placebo (277 bolnic) ali 50 mg zdravila Bondronat (278 bolnic). Izsledki teh preskušanj so povzeti spodaj.

Primarni cilj raziskave učinkovitosti

Primarni cilj raziskave je bil stopnja hitrosti obolevnosti okostja (SMPR – skeletal morbidity period rate). Cilj raziskave je sestavljalo več, z okostjem povezanih dogodkov (SRE – skeletal related event):

- zdravljenje kosti z obsevanjem zaradi fraktur/pretečih fraktur,
- operacija kosti za zdravljenje fraktur,
- vertebralne frakture,
- nevertebralne frakture.

Analiza SMPR je bila časovno omejena, za potencialno povezane dogodke so veljali vsi dogodki, ki so se pojavili enkrat ali večkrat v obdobju 12 tednov. Večkratni dogodki so bili za namen analize upoštevani le enkrat v kateremkoli 12-tedenskem obdobju. Združeni podatki teh študij so pokazali značilno prednost zdravila Bondronat 50 mg, danega peroralno, pred placebom v zmanjšanju SRE, ki so jih merili s SMPR ($p = 0,041$). V primerjavi s placebom je bilo tveganje za nastanek SRE pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bondronat, za 38 % manjše (relativno tveganje 0,62, $p = 0,003$). Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke z metastatično boleznijo kosti)

	vsi z okostjem povezani dogodki (SREs)		
	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p-vrednost
SMPR (na bolnikova leta)	1,15	0,99	p = 0,041
relativno tveganje SRE	-	0,62	p = 0,003

Sekundarni cilji raziskave učinkovitosti

V primerjavi s placebom se je pri zdravilu Bondronat 50 mg pokazalo statistično značilno izboljšanje rezultata pri bolečinah v kosteh. Zmanjšanje bolečin je bilo skozi vso raziskavo pod vrednostjo pred začetkom zdravljenja v primerjavi s placebom, signifikantno pa je bila zmanjšana tudi uporaba analgezije. Poslabšanje kakovosti življenja in status učinka po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) sta bila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bondronat, v primerjavi s placebom značilno manjša. Koncentracije označevalca resorpcije kosti CTx (C-terminalni telopeptid, ki se sprosti s kolagena tipa I) v seču so bile v skupini zdravljeni z zdravilom Bondronat v primerjavi s placebom značilno znižane. Znižanje koncentracij CTx v seču je bilo značilno v korelaciji s primarnim ciljem raziskave učinkovitosti SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Preglednica 3 nudi tabelaričen pregled sekundarnih rezultatov učinkovitosti.

Preglednica 3. Sekundarni rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke z metastatično boleznijo kosti)

	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p-vrednost
bolečina v kosteh *	0,20	- 0,10	p = 0,001
uporaba analgezije *	0,85	0,60	p = 0,019
kakovost življenja *	- 26,8	- 8,3	p = 0,032
status učinka po SZO*	0,54	0,33	p = 0,008
koncentracija CTx v seču**	10,95	- 77,32	p = 0,001

* Povprečna sprememba od začetne do zadnje ocene.

** Mediana spremembe od začetne do zadnje ocene.

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Varnost in učinkovitost zdravila Bondronat pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je absorpcija ibandronske kisline v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta hitra. Najvišje plazemske koncentracije so bile med postom dosežene v obdobju od 0,5 do 2 ur (mediana časa 1 ura), absolutna biološka uporabnost je bila okoli 0,6 %. Obseg absorpcije je pri sočasnem jemanju hrane ali pijače (druge kot voda) zmanjšan. Pri sočasnem jemanju ibandronske kisline s standardnim zajtrkom se biološka uporabnost zmanjša za okoli 90 % v primerjavi z biološko uporabnostjo, ki so jo opazili pri bolnikih po postu. Pri jemanju 30 minut pred obrokom je zmanjšanje biološke uporabnosti približno 30-%. Če vzamemo ibandronsko kislino 60 minut pred obrokom, biološka uporabnost ni pomembno zmanjšana.

Ko so tablete Bondronat dali 2 uri po standardnem obroku, se je biološka uporabnost zmanjšala za 75 %. Zato je priporočljivo, da bolnik vzame tablete po postu prek noči (post naj traja najmanj 6 ur), po vzetem odmerku pa mora miniti vsaj 30 minut, preden bolnik zaužije pijačo ali hrano (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči skozi ledvice. Pri ljudeh znaša navidezni terminalni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh je pri terapevtskih koncentracijah približno 87-%, zato so medsebojna delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetna.

Biotransformacija

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Absorbiran delež ibandronske kisline se iz sistemskega krvnega obtoka odstrani z absorpcijo v kostno tkivo (predvidoma 40 do 50 %), preostanek pa se nespremenjen izloči skozi ledvice. Neabsorbirani delež ibandronske kisline se izloči nespremenjen s fecesom.

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok ter odvisen od odmerka in občutljivosti metode. Navidezni terminalni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 60 ur. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem dajanju in 8 ur po peroralnem dajanju.

Skupni očistek ibandronske kisline je nizek, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je soroden kreatininskemu očistku. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže prevzem v kostno tkivo.

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Biološka uporabnost in farmakokinetika ibandronske kisline sta pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v biološki uporabnosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je zelo malo podatkov za bolnike afriškega izvora.

Bolniki z ledvično okvaro

Izpostavljenost ibandronski kislini je pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare povezana s kreatininskim očistkom (CLcr). Bolniki s hudo motnjo ledvičnega delovanja (CLcr \leq 30 ml/min), ki so peroralno prejeli 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2 do 3-krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo (CLcr \geq 80 ml/min). Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri bolnikih s hudo ledvično okvaro zmanjšan na 44 ml/min v primerjavi s 129 ml/min pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr \geq 50 in $<$ 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLcr \geq 30 in $<$ 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro (CLcr $<$ 30 ml/min) se priporoča prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno. Vezava ibandronske kisline na beljakovine pri terapevtskih koncentracijah je približno 87-%, zato hipoproteinemija pri bolnikih s hudo jetrno okvaro verjetno ne povzroča klinično značilnih povišanj prostih plazemskih koncentracij.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Večvariantna analiza je pokazala, da starost med vsemi preskušanimi farmakokinetičnimi parametri ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek ledvične okvare).

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi zdravila Bondronat pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Kot pri drugih difosfonatih so bile ledvice primarni tarčni organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost in kancerogeni potencial

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti niso pokazale genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vplivi na sposobnost za razmnoževanje:

Po intravenskem ali peroralnem zdravljenju z ibandronsko kislino pri podganah in kuncih niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenih učinkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljala povečana izguba pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost za razmnoževanje pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija), zvečano število visceralnih sprememb, pieloureterni sindrom in nepravilnosti zob pri potomcih podgan F1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

monohidrat laktoze

povidon

mikrokristalna celuloza

krosopovidon

stearinska kislina

brezvoden koloidni silicijev dioksid

Obloga tablet:

hipromeloza

titanov dioksid (E 171)

smukec

makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete Bondronat 50 mg so pakirane v pretisnih omotih (aluminij) po 7 tablet, na voljo so v škatlah z 28 ali 84 tabletami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. junij 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 25. junij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Bondronat 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 6 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.
Bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bondronat je indiciran pri odraslih za:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (patološke frakture, zapleti, pri katerih je potrebno obsevanje ali kirurški poseg) pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh;
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije z metastazami ali brez njih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Bondronat, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Zdravljenje z zdravilom Bondronat lahko začnejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem raka.

Odmerjanje

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Priporočeni odmerek za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh je 6 mg v obliki intravenske injekcije in ga damo vsake 3 do 4 tedne. Odmerek infundiramo vsaj 15 minut.

Krajši čas infuzije (t.j. 15 min) se uporablja samo pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo ali blago ledvično okvaro. Podatkov, ki bi označevali uporabo krajšega časa infuzije pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 50 ml/min, ni na voljo. Pri tej skupini bolnikov morajo predpisovalci upoštevati navodila za odmerjanje in način uporabe iz poglavja *Bolniki z ledvično okvaro* (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije

Pred zdravljenjem z zdravilom Bondronat izvedemo ustrezno hidracijo bolnika z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-%). Presoditi je treba o stopnji hiperkalcemije in tudi o tipu tumorja. V splošnem potrebujejo bolniki z osteolitičnimi metastazami v kosteh manjše odmerke kot bolniki s humoralnim tipom hiperkalcemije. Pri večini bolnikov s hudo hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu* ≥ 3 mmol/l ali ≥ 12 mg/dl) zadošča enkratni odmerek 4 mg. Pri bolnikih z zmerno hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu < 3 mmol/l ali < 12 mg/dl) je učinkovit odmerek 2 mg.

Največji odmerek, ki so ga dajali v kliničnih preskušanjih, je bil 6 mg, vendar ta odmerek ni prispeval k nadaljnjemu izboljšanju glede učinkovitosti.

* Opomba: koncentracije korigiranega kalcija v serumu izračunamo po naslednji formuli:

$$\text{korigirani kalcij v serumu (mmol/l)} = \text{koncentracija kalcija v serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

ali

$$\text{korigirani kalcij v serumu (mg/dl)} = \text{koncentracija kalcija v serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Če želimo korigirani kalcij v serumu, izražen v mmol/l pretvoriti v mg/dl, vrednost pomnožimo s 4.

V večini primerov lahko zvišane koncentracije kalcija v serumu znižamo na normalno vrednost v 7 dneh. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3 mmol/l) je bila 18 do 19 dni pri 2 mg in 4 mg odmerkih. Mediana časa do relapsa je pri odmerku 6 mg znašala 26 dni.

Omejeno število bolnikov (50 bolnikov) je prejelo drugo infuzijo proti hiperkalcemiji. Ponovitev zdravljenja pride v poštev v primeru povratne hiperkalcemije ali nezadostne učinkovitosti.

Zdravilo Bondronat koncentrat za raztopino za infundiranje je treba aplicirati v obliki intravenske infuzije 2 uri.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr \geq 50 in $<$ 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLcr \geq 30 in $<$ 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro (CLcr $<$ 30 ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh je treba upoštevati naslednja priporočila za odmerjanje, da se prepreči z okostjem povezane dogodke (glejte poglavje 5.2):

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek	Volumen infuzije ¹ in čas ²
≥ 50 CLcr $<$ 80	6 mg (6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	100 ml v 15 minutah
≥ 30 CLcr $<$ 50	4 mg (4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri
$<$ 30	2 mg (2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri

¹ 0,9-% raztopina natrijevega klorida ali 5-% raztopina glukoze

² aplikacija vsake 3 do 4 tedne

15-minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina $<$ 50 ml/min, niso proučevali.

Starejši bolniki (> 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bondronat pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Vsebino viala je treba uporabiti na naslednji način:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov – dodamo k 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 100 ml 5-% raztopine dekstroze in infundiramo najmanj 15 minut. Za bolnike z ledvično okvaro glejte tudi zgornji odstavek.
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije – dodamo k 500 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 500 ml 5-% raztopine dekstroze in infundiramo 2 uri.

Za enkratno uporabo. Uporabi se lahko samo bistra raztopina, brez delcev.

Koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat damo v obliki intravenske infuzije.

Paziti je treba, da koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Bondronat ne dajemo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko to vodi v poškodbo tkiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hipokalcemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z motnjo kosti in presnovo mineralov

Pred začetkom zdravljenja metastatične bolezni kosti z zdravilom Bondronat je potrebno učinkovito zdraviti hipokalcemijo in druge motnje kosti in presnove mineralov.

Za vse bolnike je pomemben zadosten vnos kalcija in vitamina D. Če je vnos s hrano nezadosten, morajo bolniki prejeti dodatke kalcija ali vitamina D ali oboje.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko ibandronsko kislino, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Pri dajanju intravenske injekcije zdravila Bondronat mora biti na voljo ustrezna medicinska podpora in nadzor. Če pride do pojava anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne/alergijske reakcije, takoj prekinite z injiciranjem in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bondronat za indikacije v onkologiji, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o osteonekrozi čeljustnic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba odložiti začetek zdravljenja ali začetek novega ciklusa zdravljenja.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat priporočljivo opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni bolnikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek zdravila, ki zavira resorpcijo kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;

- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje proteze, zobozdravstvene bolezni v anamnezi, invazivni zobozdravstveni poseg, npr. izdrtje zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Bondronat skrbijo za dobro ustno higieno in redno opravljajo preglede pri zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečina, oteklina, slabo celjenje ali izcedek iz ran, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Invazivne zobozdravstvene posege se lahko med zdravljenjem opravi le po temeljitem razmisleku, zlasti se jim je treba izogibati v času blizu termina prejema zdravila Bondronat.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bondronat, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza zunanjega sluhovoda

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega sluhovoda, predvsem v povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem. Možni dejavniki tveganja za osteonekrozo zunanjega sluhovoda vključujejo uporabo steroidov, kemoterapijo in/ali lokalne dejavnike tveganja, kot so okužbe ali poškodbe. O možnosti za osteonekrozo zunanjega sluhovoda je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in imajo simptome bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjer koli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršne koli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice (glejte poglavje 4.8).

Atipičen zlom drugih dolgih kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili dolgotrajno, so prav tako poročali o atipičnih zlomih drugih dolgih kosti, kot sta podlahtnica in golenica. Kot atipični zlomi stegenice, pride tudi do teh zlomov po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi prodromalna bolečina. V primerih zloma podlahtnice je lahko to povezano s ponavljajočo stresno obremenitvijo, ki je povezana z dolgotrajno uporabo pripomočkov za hojo (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z ledvično okvaro

Klinične študije niso pokazale, da bi pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Bondronat prišlo do poslabšanja ledvične funkcije. Vseeno pa je glede na klinično oceno posameznega bolnika pri zdravljenju z zdravilom Bondronat priporočljivo spremljati delovanje ledvic, serumski kalcij, fosfat in magnezij (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Ker za bolnike s težko insuficienco jeter klinični podatki niso na voljo, za to skupino bolnikov ne moremo dati priporočil o odmerjanju (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro srca

Pri bolnikih z nevarnostjo srčnega popuščanja se je treba izogibati hiperhidraciji.

Bolniki z znano preobčutljivostjo na druge difosfonate

Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na druge difosfonate.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Bondronat je praktično brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

Pri sočasnem jemanju difosfonatov z aminoglikozidi je potrebna previdnost, ker lahko obe učinkovini znižata koncentracijo kalcija v serumu za daljše obdobje. Pozorni moramo biti tudi na možnost razvoja hipomagneziemije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato se zdravila Bondronat med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije na podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravila Bondronat se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronske kisline dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevnikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Bondronat nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najbolj resni neželeni učinki so anafilaktične reakcije/šok, atipični zlomi stegenice, osteonekroza čeljustnic in vnetje oči (glejte odstavek "Opis izbranih neželenih učinkov" in poglavje 4.4). Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije je najpogosteje povezano z zvišanjem telesne temperature. Manj pogosto poročajo o znižanju serumskega kalcija pod spodnjo mejo normale (hipokalcemija). V večini primerov posebno zdravljenje ni potrebno, simptomi izginejo po nekaj urah ali dneh.

Pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh je bilo zdravljenje najpogosteje povezano z astenijo, ki ji je sledilo zvišanje telesne temperature in glavobol.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke iz ključne študije faze III (zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije: 311 bolnikov se je zdravilo z zdravilom Bondronat 2 mg ali 4 mg; preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh: 152 bolnikov se je zdravilo z zdravilom Bondronat 6 mg) in iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Neželjeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželjeni učinki, o katerih so poročali pri intravenskem dajanju zdravila Bondronat

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba	cistitis, vaginitis, kandidoza v ustih			
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe		benigna kožna neoplazma			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, diskrazija krvi			
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost†, bronhospazem†, angioedem†, anafilaktična reakcija/šok†**	poslabšanje astme
Bolezni endokrinega sistema	okvara ščitnice				
Presnovne in prehranske motnje	hipokalcemija**	hipofosfatemija			
Psihiatrične motnje		motnje spanca, anksioznost, čustvena labilnost			
Bolezni živčevja	glavobol, omotica, motnje čuta za okus	cerebrovaskularna bolezen, lezija živčnih korenov, amnezija, migrena, nevralgija, hipertoničnost, hiperestezija, parestezija okoli ust, parozmija			
Očesne bolezni	katarakta		vnetje oči†**		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		gluhota			
Srčne bolezni	kračni blok	srčnomišična ishemija, kardiovaskularna bolezen, palpitacije			
Bolezni dihal,	faringitis	pljučni edem,			

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
prsnega koša in mediastinalnega prostora		stridor			
Bolezni prebavil	diareja, bruhanje, dispepsija, gastrointestinalna bolečina, bolezen zob	gastroenteritis, gastritis, ulceracija ust, disfagija, heilitis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holelitiaza			
Bolezni kože in podkožja	bolezen kože, ehimoza	osip, plešavost		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	osteoartritis, mialgija, artralgija, bolezen sklepov, bolečina v kosteh		atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic†**, osteonekroza zunanega sluhovoda (neželeni učinek skupine difosfonatov)†	Atipični zlomi dolgih kosti, ki niso golenica
Bolezni sečil		zastajanje seča, ledvična cista			
Motnje reprodukcije in dojk		bolečine v medenici			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, gripi podobna bolezen**, periferni edem, astenija, žejja	hipotermija			
Preiskave	zvišana γ -GT, zvišan kreatinin	zvišane koncentracije alkalne fosfataze v krvi, znižanje telesne mase			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		poškodba, bolečina na mestu injiciranja			

**Glejte nadaljne informacije spodaj

† ugotovljeni po prihodu zdravila na trg

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

Zmanjšano renalno izločanje kalcija lahko spremlja padec koncentracije fosfata v serumu, kar pa ne zahteva zdravljenja. Serumske koncentracije kalcija lahko padejo do hipokalcemičnih vrednosti.

Gripi podobna bolezen

Pojavil se je gripi podobni sindrom, ki je vključeval vročino, mrzlico, bolečino v mišicah in/ali kosteh. V večini primerov posebno zdravljenje ni bilo potrebno in simptomi so izveneli po nekaj urah/dneh.

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Atipični subtrohanterični in diafizni zlomi stegenice

Čprav patofiziologija ni gotova, dokazi epidemioloških študij kažejo povečano tveganje za atipične subtrohanterične in diafizne zlome stegenice med dolgotrajnim zdravljenjem z difosfonati zaradi postmenopavzne osteoporoze, še posebej po treh do petih letih uporabe. Absolutno tveganje za atipični subtrohanterični in diafizni zlom dolgih kosti (neželeni učinek skupine difosfonatov) ostaja zelo nizek.

Vnetje oči

Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis in skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali, dokler niso ibandronske kisline ukinili.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko ibandronsko kislino, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja s koncentratom za raztopino za infundiranje Bondronat. Ker so v predkliničnih študijah z velikimi odmerki ugotovili, da so ledvice in jetra tarčni organi za toksičnost, je treba pri zdravljenju spremljati ledvično in jetrno funkcijo. Klinično pomembno hipokalcemijo je treba popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati. Oznaka ATC: M05BA06

Ibandronska kislina pripada skupini difosfonatov, ki specifično delujejo na kosti. Selektivno delovanje difosfonatov na kostno tkivo temelji na njihovi veliki afiniteti do mineralizirane kosti. Difosfonati zavirajo osteoklastno aktivnost, natančen mehanizem pa še vedno ni jasen.

In vivo ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prekinitve gonadne funkcije, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Inhibicijo endogene resorpcije kosti so dokazali tudi s kinetičnimi raziskavami ⁴⁵Ca in s sproščanjem radioaktivnega tetraciklina, predhodno vgrajenega v okostje.

Pri odmerkih, ki so bili precej višji od farmakološko učinkovitih odmerkov, ibandronska kislina ni vplivala na mineralizacijo kosti.

Za resorpcijo kosti zaradi maligne bolezni je značilna čezmerna resorpcija kosti, ki ni uravnotežena z ustrezno gradnjo kosti. Ibandronska kislina selektivno zavira osteoklastno aktivnost, zmanjšuje resorpcijo kosti in tako zmanjšuje zaplete pri okostju zaradi maligne bolezni.

Klinične študije zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalcemije

Klinične študije hiperkalcemije zaradi malignosti so pokazala, da je za zaviralni učinek ibandronske kisline na tumorsko povzročeno osteolizo in še posebno na hiperkalcemijo, povzročeno s tumorjem, značilno znižanje serumskega kalcija in zmanjšano izločanje kalcija z urinom.

V razponih odmerkov, priporočenih za zdravljenje, so med kliničnimi preskušnji za bolnike, ki so pred začetkom zdravljenja imeli korigirani kalcij v serumu $\geq 3,0$ mmol/l po ustrezni rehidraciji, ugotovili naslednje hitrosti odziva in intervale zaupanja.

odmerek ibandronske kisline	% bolnikov z odgovorom	90-% interval zaupanja
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Za te bolnike je bil pri teh odmerkih mediana časa do normokalcemije 4 do 7 dni. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3,0 mmol/l) je bila 18 do 26 dni.

Klinične študije preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Klinične študije pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh so pokazale, da je zaviralni učinek na osteolizo kosti odvisen od odmerka, ki se izraža z označevalci resorpcije kosti ter da so dogodki povezani z okostjem odvisni od odmerka.

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh z zdravilom Bondronat 6 mg, danim intravensko, so raziskovali v randomiziranem s placebom kontroliranim preskušanju faze III, ki je potekala 96 tednov. Bolnice z rakom dojke in radiološko potrjenimi metastazami v kosteh so prejemale placebo (158 bolnic) ali 6 mg zdravila Bondronat (154 bolnic). Izsledki tega preskušanja so povzeti spodaj.

Primarni cilj raziskave učinkovitosti

Primarni cilj raziskave je bil stopnja hitrosti obolevnosti okostja (SMPR – skeletal morbidity period rate). Cilj raziskave je sestavljalo več, z okostjem povezanih, dogodkov (SRE – skeletal related event):

- zdravljenje kosti z obsevanjem zaradi fraktur/preteče frakture,
- operacija kosti za zdravljenje fraktur,
- vertebralne frakture,
- nevertebralne frakture.

Analiza SMPR je bila časovno omejena, za potencialno povezane dogodke so veljali vsi dogodki, ki so se pojavili enkrat ali večkrat v obdobju 12 tednov. Večkratne dogodke so zaradi analize upoštevali le enkrat. Podatki raziskave so pokazali značilno prednost zdravila Bondronat 6 mg, danega intravensko, pred placebom v zmanjšanju SRE, ki so jih merili s SMPR ($p = 0,004$). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bondronat 6 mg, je bilo število SRE značilno zmanjšano, tveganje za nastanek SRE pa 40 % manjše (relativno tveganje 0,6, $p = 0,003$) v primerjavi s placebom. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke in metastatično boleznijo kosti)

	Vsi z okostjem povezani dogodki (SREs)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-vrednost
SMPR (na bolnikovo leto)	1,48	1,19	p = 0,004
število dogodkov (na bolnika)	3,64	2,65	p = 0,025
relativno tveganje SRE	-	0,60	p = 0,003

Sekundarni cilj raziskave učinkovitosti

V primerjavi s placebom se je pri zdravlilu Bondronat 6 mg, danim intravensko, pokazalo statistično značilno izboljšanje rezultata pri bolečini v kosteh. Zmanjšanje bolečine je bilo skozi vso raziskavo pod vrednostjo pred začetkom zdravljenja v primerjavi s placebom, sočasno pa je bila značilno zmanjšana tudi uporaba analgezije. Poslabšanje kakovosti življenja je bilo pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Bondronat v primerjavi s placebom značilno manjše. Preglednica 3 nudi tabelaričen pregled sekundarnih rezultatov učinkovitosti.

Preglednica 3. Sekundarni rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom dojke in metastatično boleznijo kosti)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-vrednost
bolečina v kosteh *	0,21	- 0,28	p < 0,001
uporaba analgezije *	0,90	0,51	p = 0,083
kakovost življenja *	- 45,4	- 10,3	p = 0,004

*Povprečna sprememba od prve do zadnje ocene.

V primerjavi s placebom se je pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Bondronat v urinu pojavilo statistično značilno izrazito zmanjšanje označevalcev kostne resorpcije (piridinolina in deoksi piridinolina).

V študiji so pri 130 bolnikih z metastatskim rakom dojke primerjali varnost dajanja infuzije zdravila Bondronat v času več kot 1 uro z dajanjem v času 15 minut. Pri kazalcih ledvične funkcije razlik niso opazili. Celoten profil neželenih dogodkov po 15 minutni infuziji je bil skladen z znanim varnostnim profilom pri daljši infuziji. V povezavi s 15 minutno infuzijo niso ugotovili novih varnostnih pomislekov.

15 minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina ≤ 50 ml/min, niso proučevali.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bondronat pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri dvournih infuzijah 2, 4 in 6 mg ibandronske kisline so bili farmakokinetični parametri odvisni od velikosti odmerka.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči prek ledvic. Pri ljudeh znaša navidezni terminalni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh je pri terapevtskih koncentracijah približno 87-%, zato so medsebojna delovanja z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetna.

Biotransformacija

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok in odvisen od odmerka in občutljivosti metode. Navidezni terminalni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 60 ur. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem in 8 ur po peroralnem dajanju. Po intravenskem dajanju ibandronske kisline enkrat na 4 tedne 48 tednov bolnikom z metastatično boleznijo kosti sistemske kumulacije niso opazili.

Skupni očistek ibandronske kisline je nizek, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je soroden kreatininskemu očistku. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže prevzem v kostno tkivo.

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Biološka uporabnost in farmakokinetika ibandronske kisline sta pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v biološki uporabnosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je zelo malo podatkov za bolnike afriškega izvora.

Bolniki z ledvično okvaro

Izpostavljenost ibandronski kislini pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je povezana s kreatininskim očistkom (CLcr). Pri ljudeh s hudo ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLcr = 21,2 ml/min) se je povprečna vrednost AUC_{0-24h} glede na odmerek povečala za 110 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci. V kliničnem farmakološkem preskušanju WP18551 se je po enkratnem 6-mg odmerku, danem intravensko (15 minutna infuzija), povprečna vrednost AUC₀₋₂₄ pri ljudeh z blago ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLcr = 68,1 ml/min) povečala za 14 %, pri ljudeh z zmerno ledvično okvaro (ocenjeno povprečje CLcr = 41,2 ml/min) pa za 86 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci (ocenjeno povprečje CLcr = 120 ml/min). Povprečna C_{max} se pri bolnikih z blago ledvično okvaro ni povečala, pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro pa se je povečala za 12 %. Pri bolnikih z blago ledvično okvaro (CLcr ≥ 50 in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (CLcr ≥ 30 in < 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro (CLcr < 30 ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh, ki se zdravijo zaradi preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov, se priporoča prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno. Vezava ibandronske kisline na beljakovine pri terapevtskih koncentracijah je približno 87-%, zato hipoproteinemija pri bolnikih s hudo jetrno okvaro verjetno ne povzroča klinično značilnih povišanj prostih plazemskih koncentracij.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Večvariantna analiza je pokazala, da starost med vsemi preizkušanimi farmakokinetičnimi parametri ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek ledvične okvare).

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi zdravila Bondronat pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni zadostnih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Kot pri drugih difosfonatih so bile ledvice primarni tarčni organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost in kancerogeni potencial:

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti niso pokazale genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vplivi na sposobnost za razmnoževanje:

Po intravenskem zdravljenju z ibandronsko kislino pri podganah in kuncih niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenih učinkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljala povečana izguba pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost za razmnoževanje pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest motnje naravnega poroda (distocija), zvečano število visceralnih sprememb, pieloureterni sindrom in nepravilnosti zob pri potomcih podgan F1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Ocetna kislina (99 %)
Natrijev acetat
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izognili možnim inkompatibilnostim, lahko koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat razredčimo le z izotonično raztopino natrijevega klorida ali 5-% raztopino glukoze.

Zdravila Bondronat ne smemo mešati z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

6.3 Rok uporabnosti

5 let
Po rekonstituciji: 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo pred rekonstitucijo ne potrebuje posebnih pogojev shranjevanja.
Po rekonstituciji: shranjujte pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku).

Z mikrobiološkega vidika moramo zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in razmere shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. V normalnih razmerah naj zdravila ne bi shranjevali dlje kot 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bila priprava opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Bondronat je na voljo v škatlah, v katerih je 1, 5 ali 10 vial (6 ml vial iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume). Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. junij 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 25. junij 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Koncentrat za raztopino za infundiranje

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

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

Filmsko obložena tableta

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Priloga I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil uvedbo opozorilne kartice za bolnika z opozorili glede osteonekroze čeljustnic.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Bondronat 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala vsebuje 2 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev acetat, natrijev klorid, očetna kislina in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Za intravensko uporabo. Za infundiranje po razredčitvi

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo pred rekonstitucijo ne potrebuje posebnih pogojev shranjevanja.
Po razredčitvi je infuzijska raztopina stabilna 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku)

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU71/96/012/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bondronat 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ibandronska kislina
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Bondronat 50 mg filmsko obložene tablete
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Tablete vsebujejo tudi monohidrat laktoze. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne sesajte, žvečite ali drobite
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/012/009: 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/96/012/010: 84 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

bondronat 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**
Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Bondronat 50 mg filmsko obložene tablete
ibandronska kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon.
Tor.
Sre.
Čet.
Pet.
Sob.
Ned.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Bondronat 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala vsebuje 6 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev acetat, natrijev klorid, očetna kislina in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala
5 vial
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Za intravensko uporabo. Za infundiranje po razredčitvi

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo pred rekonstitucijo ne potrebuje posebnih pogojev shranjevanja.
Po razredčitvi je infuzijska raztopina stabilna 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku)

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/012/011: 1 viala
EU/1/96/012/012: 5 vial
EU/1/96/012/013: 10 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bondronat 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ibandronska kislina
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo za uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Bondronat 2 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ibandronska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bondronat in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Bondronat
3. Kako boste prejeli zdravilo Bondronat
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bondronat
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bondronat in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bondronat vsebuje zdravilno učinkovino ibandronsko kislino. Spada v skupino zdravil, imenovano difosfonati.

Zdravilo Bondronat uporabljamo pri odraslih in vam ga bodo predpisali, če imate raka dojke, ki se je razširil na kosti (metastaze v kosteh).

- Pomaga preprečiti zlome (frakture) kosti.
- Pomaga preprečiti druge težave s kostmi, zaradi česar bi potrebovali operacijo ali radioterapijo.

Zdravilo Bondronat vam bodo lahko predpisali tudi, če imate zvišano koncentracijo kalcija v krvi zaradi tumorja.

Zdravilo Bondronat zavira izločanje kalcija iz kosti. To pomaga zaustaviti napredovanje krhkosti vaših kosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Bondronat

Zdravila Bondronat ne smete prejeti:

- če ste alergični na ibandronsko kislino ali katero koli drugo sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6,
- če imate ali ste kadar koli imeli nizke koncentracije kalcija v krvi.

Če se kar koli od zgoraj naštetega nanaša na vas, tega zdravila ne smete prejeti. Če ste negotovi, se, preden boste prejeli zdravilo Bondronat, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bondronat za zdravljenje bolezenskih stanj, povezanih z rakom, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o neželenem učinku, imenovanem osteonekroza čeljustnic (poškodba kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnic se lahko pojavi tudi po končanem zdravljenju.

Pomembno je, da nastanek osteonekroze čeljustnic poskusimo preprečiti, saj je to boleče stanje, ki ga je težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljustnic, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

Pred zdravljenjem obvestite zdravnika/medicinsko sestro (zdravstvenega delavca), če:

- imate težave v ustih ali z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zobovja, boleznii dlesni ali načrtujete izdrtje zoba;
- nimate redne zobozdravstvene oskrbe ali že dolgo niste bili na pregledu pri zobozdravniku;
- ste kadilec (ker lahko kajenje poveča tveganje za težave z zobovjem);
- ste se že zdravili z difosfonati (ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje boleznii kosti);
- jemljete zdravila, imenovana kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon);
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat opravite zobozdravstveni pregled.

Med zdravljenjem morate skrbeti za dobro ustno higieno (ki vključuje redno umivanje zob) in opravljati redne preglede pri zobozdravniku. Če nosite protezo, morate zagotoviti, da se vam dobro prilega. Če vam zdravijo zobe ali boste imeli operacijo (npr. izdrtje zoba), o tem obvestite zdravnika, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Bondronat.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če imate kakršne koli težave v ustih ali z zobmi, kot so majavost zob, bolečina, oteklina in slabo celjenje ali izcedek iz ran, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z ibandronatom, so prav tako poročali o atipičnih zlomih dolgih kosti, kot sta podlahtnica (ulna) in golenica (tibia). Do teh zlomov pride po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi bolečina na območju zloma.

Pred začetkom uporabe zdravila Bondronat se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste alergični na druge difosfonate,
- če imate visoke ali nizke koncentracije vitamina D, kalcija ali drugih mineralov,
- če imate težave z ledvicami,
- če imate težave s srcem in vam je zdravnik priporočil, da omejite dnevni vnos tekočin.

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsno kislino, dano intravensko, so poročali o primerih resnih, včasih smrtnih, alergijskih reakcij.

Če se pri vas pojavi eden izmed naslednjih simptomov, kot je kratka sapa/težko dihanje, utesnjen občutek v grlu, otekel jezik, omotica, občutek izgube zavesti, rdečica ali zatekanje obraza, izpuščaj po telesu, slabost in bruhanje, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Bondronat se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Bondronat

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Bondronat lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Bondronat.

Še posebej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če v obliki injekcije prejimate antibiotik iz skupine aminoglikozidov, kot je gentamicin. Aminoglikozidi in zdravilo Bondronat lahko znižajo koncentracijo kalcija v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, poskušate zanositi ali dojite, zdravila Bondronat ne smete prejeti. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, saj pričakujemo, da zdravilo Bondronat nima vpliva ali pa ima zanemarljiv vpliv na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če želite voziti ali upravljati s stroji, se prej posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Bondronat vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako boste prejeli zdravilo Bondronat

Prejemanje zdravila

- Zdravilo Bondronat vam bo ponavadi dal zdravnik ali drugo zdravstveno osebje, ki ima izkušnje pri zdravljenju raka.
- Zdravilo Bondronat boste prejeli v obliki infuzije v veno.

Med zdravljenjem z zdravilom Bondronat bo zdravnik verjetno naredil običajne preiskave krvi, da bo preveril, če prejimate pravi odmerek zdravila.

Koliko zdravila morate prejeti

Glede na vašo bolezen bo vaš zdravnik določil, kolikšen odmerek zdravila Bondronat boste prejeli. Če imate raka dojke, ki se je razširil na kosti, je priporočeni odmerek 3 vialo (6 mg) vsake 3-4 tedne, kot vsaj 15-minutna infuzija v veno.

Če imate zvišano koncentracijo kalcija v krvi zaradi tumorja, je priporočeni odmerek 1 vialo (2 mg) ali 2 viali (4 mg) v enkratnem odmerku, odvisno od resnosti bolezni. Zdravilo mora biti dano v veno v obliki dvourne infuzije. V primeru nezadostnega odziva ali, če se vaša bolezen ponovno pojavi, se lahko razmisli o ponovnem odmerku.

Če imate težave z ledvicami, bo zdravnik morda prilagodil odmerek in čas intravenske infuzije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katere od naštetih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom – morda boste potrebovali nujno medicinsko zdravljenje:

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- bolečina in vnetje v očeh, ki trajata dlje časa,
- nova bolečina, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah. To so lahko zgodnji znaki možnega netipičnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali razjeda v ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake hudih težav s čeljustjo (nekroza (odmrtje kostnega tkiva) čeljustnice);
- posvetujte se z zdravnikom, če imate bolečine v ušesu, izcedek iz ušesa in/ali vnetje ušesa. To so lahko znaki poškodbe ušesnih kosti; • srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela s težkim dihanjem. Lahko imate resno, morda življenjsko ogrožujočo alergijsko reakcijo (glejte poglavje 2);

- hude neželene kožne reakcije.

Ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- napad astme.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- gripi podobni simptomi, vključno z zvišano telesno temperaturo, mrzlico in drgetanjem, občutjem nelagodja, utrujenostjo, bolečino v kosteh, mišicah in sklepih. Ti simptomi ponavadi izginejo v nekaj urah ali dneh. Posvetujte se z medicinsko sestro ali zdravnikom, če ti neželeni učinki postanejo hujši ali če trajajo več kot nekaj dni,
- zvišanje telesne temperature,
- bolečina v želodcu in trebuhu, slaba prebava, slabost, bruhanje ali driska,
- nizka koncentracija kalcija ali fosfatov v krvi,
- spremembe v laboratorijskih vrednostih, kot sta gama GT ali kreatinin,
- težava s srčnim ritmom, imenovana kračni blok,
- bolečina v kosteh ali mišicah,
- glavobol, vrtoglavica ali občutek šibkosti,
- občutek žeje, vneto grlo, spremenjen okus,
- otekanje nog in stopal,
- bolečine v sklepih, artritis ali druge težave s sklepi,
- težave z obščitnično žlezo,
- modrice,
- okužbe,
- težava z očmi, imenovana očesna mrena,
- kožne težave,
- težave z zobmi.

Občasni (pojavi se lahko pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- tresenje ali drgetanje,
- prenizka telesna temperatura (hipotermija),
- stanje, ki prizadene žile v možganih, imenovano cerebrovaskularna bolezen (kap ali krvavitev iz možganov),
- težave s srcem in obtočili (vključno s palpitacijami, srčno kapjo, hipertenzijo (zvišanim krvnim tlakom) in krčnimi žilami),
- spremembe v številu krvnih celic (anemija),
- visoka koncentracija alkalne fosfataze v krvi,
- zastajanje tekočin in otekanje (limfni edem),
- nabiranje tekočine v pljučih,
- težave z želodcem, kot sta gastroenteritis in gastritis,
- žolčni kamni,
- težave z uriniranjem, vnetje sečnega mehurja,
- migrena,
- bolečine v živcih, poškodbe živčnih korenov,
- gluhost,
- povečana občutljivost na zvok, okus ali dotik ali spremembe zaznavanja vonja,
- težko požiranje,
- ustne razjede, otekle ustnice (heilitis), ustni oprh,
- srbenje ali sčemenje kože okoli ust,
- bolečina v medenici, izcedek iz nožnice, srbenje ali bolečina v nožnici,
- rast kože, imenovana benigna neoplazma kože,
- izguba spomina,
- težave s spanjem, občutek zaskrbljenosti, čustvena nestabilnost ali menjava razpoloženja,

- kožni izpuščaj,
- izguba las,
- bolečina ali poškodba na mestu injiciranja,
- izguba telesne mase,
- ledvična cista (vrečka v ledvicah, napolnjena s tekočino).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bondronat

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Po razredčitvi je infuzijska raztopina stabilna 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku).
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje vidne delce.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bondronat

- Zdravilna učinkovina je ibandronska kislina. Ena viala z 2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 2 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).
- Pomožne snovi so natrijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Bondronat in vsebina pakiranja

Zdravilo Bondronat je brezbarvna, bistra raztopina. Zdravilo Bondronat je na voljo v pakiranju po 1 vialo (2 ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Oz

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido

2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
Španija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Odmerjanje: preprečevanje dogodkov, povezanih z okostjem pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Priporočeni odmerek za preprečevanje dogodkov, povezanih z okostjem pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh, je 6 mg intravensko, danih vsake 3 do 4 tedne. Odmerek infundiramo vsaj 15 minut.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 50$ in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 30$ in < 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh je treba upoštevati naslednja priporočila za odmerjanje, da se prepreči z okostjem povezane dogodke:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek	Volumen infuzije ¹ in čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	100 ml v 15 minutah
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri

¹ 0,9-% raztopina natrijevega klorida ali 5-% raztopina glukoze

² aplikacija vsake 3 do 4 tedne

15-minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/min, niso proučevali.

Odmerjanje: zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije

Dajanje zdravila Bondronat običajno poteka v bolnišnici. Odmerek določi zdravnik z upoštevanjem naslednjih dejavnikov.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat je potrebna zadostna rehidracija bolnika z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %). Upoštevati je treba tako resnost hiperkalcemije kot vrsto tumorja. Pri večini bolnikov s hudo hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu ≥ 3 mmol/l ali ≥ 12 mg/dl) zadošča enkratni odmerek 4 mg. Pri bolnikih z zmerno hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu < 3 mmol/l ali < 12 mg/dl) je učinkovit odmerek 2 mg. Najvišji preskušani odmerek v kliničnih preskušanjih je bil 6 mg, vendar ta odmerek ni povečal učinkovitosti.

*Opomba: koncentracije korigiranega kalcija v serumu izračunamo po naslednjih formulah:

$$\begin{aligned} \text{korigirani kalcij v serumu (mmol/l)} &= \text{koncentracija kalcija v serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \\ &\text{albumin (g/l)}] + 0,8 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{korigirani kalcij v serumu (mg/dl)} &= \text{koncentracija kalcija v serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \\ &\text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

Če želimo korigirani kalcij v serumu, izražen v mmol/l, pretvoriti v mg/dl, vrednost pomnožimo s 4.

V večini primerov lahko zvišane koncentracije kalcija v serumu znižamo na normalno vrednost v 7 dneh. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3 mmol/l) je bila 18 do 19 dni za 2 mg in 4 mg odmerke. Mediana časa do relapsa pri odmerku 6 mg je bila 26 dni.

Način in pot dajanja

Koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat damo kot intravensko infuzijo.

Vsebino vial uporabimo, kot sledi:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in zasevki v kosteh – dodamo k 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 100 ml 5-% raztopine glukoze in infundiramo vsaj 15 minut. Glejte tudi zgornje poglavje o odmerjanju pri bolnikih z ledvično okvaro.
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije – dodamo k 500 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 500 ml 5-% raztopine glukoze in infundiramo 2 uri.

Opomba:

Da se izognemo možnim nezdružljivostim, lahko koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat razredčimo le z izotonično raztopino natrijevega klorida ali 5-% raztopino glukoze.

Koncentrata za raztopino za infundiranje Bondronat ne smemo mešati z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

Razredčene raztopine so za enkratno uporabo. Uporabljamo lahko le bistre raztopine brez delcev.

Priporočamo, da se razredčen pripravek uporabi takoj (glejte poglavje 5. Shranjevanje zdravila Bondronat).

Koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat damo v obliki intravenske infuzije.

Paziti je treba, da koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Bondronat ne dajemo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko to vodi v poškodbo tkiva.

Pogostnost dajanja

Za zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije običajno dajemo koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat kot enkratno infuzijo.

Za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh infuzijo zdravila Bondronat ponovimo v 3- do 4-tedenskih intervalih.

Trajanje zdravljenja

Omejeno število bolnikov (50 bolnikov) je prejelo drugo infuzijo zaradi hiperkalcemije. Zdravljenje ponovimo pri ponavljajoči se hiperkalcemiji ali nezadostni učinkovitosti.

Bolniki z rakom dojke in metastazami v kosteh morajo prejeti infuzijo zdravila Bondronat vsake 3 do 4 tedne. V kliničnih preskušanjih je zdravljenje potekalo do 96 tednov.

Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja s koncentratom za raztopino za infundiranje Bondronat. Ker so v predkliničnih preskušanjih z velikimi odmerki ugotovili, da so ledvice in jetra tarčni organi za toksičnost, je treba pri zdravljenju spremljati ledvično in jetrno funkcijo.

Klinično pomembno hipokalcemijo (zelo nizke koncentracije kalcija v serumu) je treba popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata.

Navodilo za uporabo

Bondronat 50 mg filmsko obložene tablete ibandronska kislina

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bondronat in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Bondronat
3. Kako jemati zdravilo Bondronat
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bondronat
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bondronat in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bondronat vsebuje zdravilno učinkovino ibandronsko kislino. Spada v skupino zdravil, imenovano difosfonati.

Zdravilo Bondronat uporabljamo pri odraslih in vam ga bodo predpisali, če imate raka dojke, ki se je razširil na kosti (metastaze v kosteh).

- Pomaga preprečiti zlome (frakture) kosti.
- Pomaga preprečiti druge težave s kostmi, zaradi česar bi potrebovali operacijo ali radioterapijo.

Zdravilo Bondronat zavira izločanje kalcija iz kosti. To pomaga zaustaviti napredovanje krhkosti vaših kosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Bondronat

Ne jemljite zdravila Bondronat:

- če ste alergični na ibandronsko kislino ali katero koli drugo sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6,
- če imate težave s požiralnikom (ezofagusom), kot so zoženje ali težave s požiranjem,
- če ne morete stati ali sedeti pokončno vsaj eno uro (60 minut),
- če imate ali ste kadar koli imeli nizke koncentracije kalcija v krvi.

Če se kar koli od zgoraj naštetega nanaša na vas, tega zdravila ne smete prejeti. Če ste negotovi, se, preden boste prejeli zdravilo Bondronat, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bondronat za zdravljenje bolezenskih stanj, povezanih z rakom, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o neželenem učinku, imenovanem

osteonekroza čeljustnic (poškodba kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnic se lahko pojavi tudi po končanem zdravljenju.

Pomembno je, da nastanek osteonekroze čeljustnic poskusimo preprečiti, saj je to boleče stanje, ki ga je težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljustnic, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

Pred zdravljenjem obvestite zdravnika/medicinsko sestro (zdravstvenega delavca), če:

- imate težave v ustih ali z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zobovja, bolezninski dlesni ali načrtujete izdrtje zoba;
- nimate redne zobozdravstvene oskrbe ali že dolgo niste bili na pregledu pri zobozdravniku;
- ste kadilec (ker lahko kajenje poveča tveganje za težave z zobovjem);
- ste se že zdravili z difosfonati (ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje bolezninskih kosti);
- jemljete zdravila, imenovana kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon);
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat opravite zobozdravstveni pregled.

Med zdravljenjem morate skrbeti za dobro ustno higieno (ki vključuje redno umivanje zob) in opravljati redne preglede pri zobozdravniku. Če nosite protezo, morate zagotoviti, da se vam dobro prilega. Če vam zdravijo zobe ali boste imeli operacijo (npr. izdrtje zoba), o tem obvestite zdravnika, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Bondronat.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če imate kakršne koli težave v ustih ali z zobmi, kot so majavost zob, bolečina, oteklina in slabo celjenje ali izcedek iz ran, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z ibandronatom, so prav tako poročali o atipičnih zlomih dolgih kosti, kot sta podlahtnica (ulna) in golenica (tibia). Do teh zlomov pride po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi bolečina na območju zloma.

Pred začetkom uporabe zdravila Bondronat se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste alergični na druge difosfonate,
- če imate težave s požiranjem ali prebavne težave,
- če imate visoke ali nizke koncentracije vitamina D ali drugih mineralov v krvi,
- če imate težave z ledvicami.

Lahko se pojavijo draženje, vnetje ali razjede v požiralniku (ezofagusu), pogosto s simptomi hude bolečine v prsih, hude bolečine po požiranju hrane in/ali pijače, hudo slabostjo in bruhanjem, še posebej, če ne popijete celega kozarca vode in/ali se uležete v eni uri po jemanju zdravila Bondronat. Če se pojavijo ti simptomi, prenehajte z jemanjem zdravila Bondronat in takoj obvestite svojega zdravnika (glejte poglavji 3 in 4).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Bondronat se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Bondronat

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Bondronat lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Bondronat.

Še posebej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katere koli izmen naslednjih zdravil:

- dodatke, ki vsebujejo kalcij, magnezij, železo ali aluminij;

- acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila, imenovana NSAID, kot so ibuprofen ali naproksen. NSAID in zdravilo Bondronat lahko dražijo želodec in črevo;
- antibiotik v obliki injekcije iz skupine aminoglikozidov, kot je gentamicin. Aminoglikozidi in zdravilo Bondronat lahko znižajo koncentracijo kalcija v krvi.

Jemanje zdravil, ki znižujejo količino kisline v želodcu, kot sta cimetidin in ranitidin, lahko rahlo povečajo učinek zdravila Bondronat.

Zdravilo Bondronat skupaj s hrano in pijačo

Ne jemljite zdravila Bondronat s hrano ali katero koli drugo pijačo razen vodo, ker lahko jemanje zdravila s hrano ali pijačo povzroči, da je zdravilo Bondronat manj učinkovito (glejte poglavje 3).

Vzemite zdravilo Bondronat vsaj 6 ur po vašem zadnjem zaužitem obroku, pijači, katerem koli zdravilu ali dodatku (to so zdravila, ki vsebujejo kalcij (mleko), aluminij, magnezij in železo) razen vodi. Potem, ko vzamete tableto, počakajte vsaj 30 minut. Nato lahko zaužijete prvo hrano, pijačo in druga zdravila ali dodatke (glejte poglavje 3).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, poskušate zanositi ali dojite, zdravila Bondronat ne smete jemati. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, saj pričakujemo, da zdravilo Bondronat ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vaše vožnje ali upravljanja s stroji. Če želite voziti ali upravljati s stroji, se prej posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Bondronat vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate ali prebavljate nekaterih sladkorjev (ne prenašate galaktoze, imate laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali težave z absorpcijo glukoze in galaktoze), se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z vašim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Bondronat

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vzemite vašo tableto vsaj 6 ur po vašem zadnjem zaužitem obroku, pijači, katerem koli zdravilu ali dodatku razen vodi. Vode z visoko vsebnostjo kalcija ne smete uporabiti. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je priporočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.

Med zdravljenjem z zdravilom Bondronat bo zdravnik verjetno naredil običajne preiskave krvi, da bo preveril, če prejimate pravi odmerek zdravila.

Jemanje tega zdravila

Pomembno je, da vzamete zdravilo pravočasno in pravilno, ker lahko povzroči draženje, vnetje ali razjedo v požiralniku (ezofagosu).

To lahko preprečite tako, da:

- vzamete tableto kmalu po tem, ko zjutraj vstanete, preden zaužijete prvo hrano, pijačo, katero koli zdravilo ali dodatek;
- vzamete tableto samo s polnim kozarcem vode (približno 200 ml). Svojo tableto lahko vzamete le z vodo (nemineralno), z drugimi pijačami pa ne.

- pogoltnete celo tableto. Tablet ne žvečite, sesajte ali drobite. Ne pustite, da se tableta raztopi v ustih.
- počakajte vsaj 30 minut, ko vzamete tableto. Nato lahko zaužijete prvo hrano, pijačo in druga zdravila ali dodatke.
- med jemanjem tablete in še naslednjo uro (60 minut) ostanete v pokončnem položaju (stoje ali sede). Drugače lahko nekaj zdravila preide nazaj v vaš požiralnik (ezofagus).

Koliko zdravila vzeti

Običajni odmerek zdravila Bondronat je ena tableta vsak dan. Če imate blage težave z ledvicami, vam bo morda vaš zdravnik zmanjšal odmerek na eno tableto vsak drugi dan. Če imate hude težave z ledvicami, vam bo morda zdravnik zmanjšal odmerek na eno tableto enkrat na teden.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Bondronat, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico. Popijte poln kozarec mleka. Ne izzovite bruhanja in ne lezite.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Bondronat

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če jemljete tablete vsak dan, izpustite pozabljeni odmerek. Nato nadaljujte kot običajno naslednji dan. Če jemljete tablete vsak drugi dan ali enkrat na teden, vprašajte vašega zdravnika ali farmacevta za nasvet.

Če ste prenehali jemati zdravilo Bondronat

Zdravilo Bondronat jemljite, dokler vam je to naročil zdravnik, ker deluje samo, če ga jemljemo stalno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katere od naštetih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom – morda boste potrebovali nujno medicinsko zdravljenje:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- slabost, zgaga ali neugodje pri požiranju (vnetje požiralnika).

Občasni (pojavi se lahko pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- hude bolečine v trebuhu. Te so lahko znak, da razjeda v začetnem delu črevesa (dvanajstniku) krvavi ali da je želodec vnet (gastritis).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- bolečina in vnetje v očeh, ki trajata dlje časa;
- nova bolečina, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah. To so lahko zgodnji znaki možnega netipičnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali razjeda v ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake hudih težav s čeljustjo (nekroza (odmrtnje kostnega tkiva) čeljustnice);
- posvetujte se z zdravnikom, če imate bolečine v ušesu, izcedek iz ušesa in/ali vnetje ušesa. To so lahko znaki poškodbe ušesnih kosti;
- srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela s težkim dihanjem. Lahko imate resno, morda življenjsko ogrožujočo alergijsko reakcijo;

- hude neželene kožne reakcije.

Ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- napad astme.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu, slaba prebava,
- nizke koncentracije kalcija v krvi,
- šibkost.

Občasni (pojavi se lahko pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- bolečina v prsih,
- srbenje ali ščemenje kože (parestezija),
- gripi podobni simptomi, občutek slabega počutja ali bolečine,
- suha usta, čuden okus v ustih ali težave pri požiranju,
- anemija,
- visoke koncentracije sečnine ali visoke koncentracije obščitniškega hormona v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bondronat

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bondronat

- Zdravilna učinkovina je ibandronska kislina. Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Pomožne snovi so:

- jedro tablete: monohidrat laktoze, povidon, mikrokristalna celuloza, krosповidon, prečiščena stearinska kislina, brezvoden koloidni silicijev dioksid;
- obloga tablete: hipromeloza, titanov dioksid (E 171), smukec, makrogol 6000.

Izgled zdravila Bondronat in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so podolgovate oblike in bele do sivo bele barve z oznako L2/IT. Na voljo so v pakiranju po 28 in 84 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Bondronat 6 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ibandronska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bondronat in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Bondronat
3. Kako boste prejeli zdravilo Bondronat
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bondronat
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bondronat in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Bondronat vsebuje zdravilno učinkovino ibandronsko kislino. Spada v skupino zdravil, imenovano difosfonati.

Zdravilo Bondronat uporabljamo pri odraslih in vam ga bodo predpisali, če imate raka dojke, ki se je razširil na kosti (metastaze v kosteh).

- Pomaga preprečiti zlome (frakture) kosti.
- Pomaga preprečiti druge težave s kostmi, zaradi česar bi potrebovali operacijo ali radioterapijo.

Zdravilo Bondronat vam bodo lahko predpisali tudi, če imate zvišano koncentracijo kalcija v krvi zaradi tumorja.

Zdravilo Bondronat zavira izločanje kalcija iz kosti. To pomaga zaustaviti napredovanje krhkosti vaših kosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Bondronat

Zdravila Bondronat ne smete prejeti:

- če ste alergični na ibandronsko kislino ali katero koli drugo sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6,
- če imate, ali ste kadar koli imeli nizke koncentracije kalcija v krvi.

Če se kar koli od zgoraj naštetega nanaša na vas, tega zdravila ne smete prejeti. Če ste negotovi, se, preden boste prejeli zdravilo Bondronat, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bondronat za zdravljenje bolezenskih stanj, povezanih z rakom, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o neželenem učinku, imenovanem osteonekroza čeljustnic (poškodba kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnic se lahko pojavi tudi po končanem zdravljenju.

Pomembno je, da nastanek osteonekroze čeljustnic poskusimo preprečiti, saj je to boleče stanje, ki ga je težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljustnic, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

Pred zdravljenjem obvestite zdravnika/medicinsko sestro (zdravstvenega delavca), če:

- imate težave v ustih ali z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zobovja, boleznii dlesni ali načrtujete izdrtje zoba;
- nimate redne zobozdravstvene oskrbe ali že dolgo niste bili na pregledu pri zobozdravniku;
- ste kadilec (ker lahko kajenje poveča tveganje za težave z zobovjem);
- ste se že zdravili z difosfonati (ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje boleznii kosti);
- jemljete zdravila, imenovana kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon);
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat opravite zobozdravstveni pregled.

Med zdravljenjem morate skrbeti za dobro ustno higieno (ki vključuje redno umivanje zob) in opravljati redne preglede pri zobozdravniku. Če nosite protezo, morate zagotoviti, da se vam dobro prilega. Če vam zdravijo zobe ali boste imeli operacijo (npr. izdrtje zoba), o tem obvestite zdravnika, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Bondronat.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če imate kakršne koli težave v ustih ali z zobmi, kot so majavost zob, bolečina, oteklina in slabo celjenje ali izcedek iz ran, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z ibandronatom, so prav tako poročali o atipičnih zlomih dolgih kosti, kot sta podlahtnica (ulna) in golenica (tibia). Do teh zlomov pride po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi bolečina na območju zloma.

Pred začetkom uporabe zdravila Bondronat se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste alergični na druge difosfonate,
- če imate visoke ali nizke koncentracije vitamina D, kalcija ali drugih mineralov,
- če imate težave z ledvicami,
- če imate težave s srcem in vam je zdravnik priporočil, da omejite dnevni vnos tekočin.

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko ibandronsko kislino, so poročali o primerih resnih, včasih smrtnih, alergijskih reakcij.

Če se pri vas pojavi eden izmed naslednjih simptomov, kot je kratka sapa/težko dihanje, utesnjen občutek v grlu, otekel jezik, omotica, občutek izgube zavesti, rdečica ali zatekanje obraza, izpuščaj po telesu, slabost in bruhanje, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Bondronat se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Bondronat

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Bondronat lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Bondronat.

Še posebej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če v obliki injekcije prejimate antibiotik iz skupine aminoglikozidov, kot je gentamicin. Aminoglikozidi in zdravilo Bondronat lahko znižajo koncentracijo kalcija v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, poskušate zanositi ali dojite, zdravila Bondronat ne smete prejeti. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, saj za zdravilo Bondronat pričakujemo, da ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Če želite voziti ali upravljati s stroji, se prej posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Bondronat vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako boste prejeli zdravilo Bondronat

Prejemanje zdravila

- Zdravilo Bondronat vam bo ponavadi dal zdravnik ali drugo zdravstveno osebje, ki ima izkušnje pri zdravljenju raka.
- Zdravilo Bondronat boste prejeli v obliki infuzije v veno.

Med zdravljenjem z zdravilom Bondronat bo zdravnik verjetno naredil običajne preiskave krvi, da bo preveril, če prejimate pravi odmerek zdravila.

Koliko zdravila morate prejeti

Glede na vašo bolezen vam bo zdravnik določil, kolikšen odmerek zdravila Bondronat boste prejeli. Če imate raka dojke, ki se je razširil na kosti, je priporočeni odmerek 1 viala (6 mg) vsake 3-4 tedne, kot vsaj 15-minutna infuzija v veno.

Če imate zvišano koncentracijo kalcija v krvi zaradi tumorja, je priporočeni odmerek 2 mg ali 4 mg v enkratnem odmerku, odvisno od resnosti bolezni. Zdravilo mora biti dano v veno v obliki dvourne infuzije. V primeru nezadostnega odziva ali, če se vaša bolezen ponovno pojavi, se lahko razmisli o ponovnem odmerku.

Če imate težave z ledvicami, bo zdravnik morda prilagodil odmerek in čas intravenske infuzije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katere od naštetih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z medicinsko sestro ali zdravnikom – morda boste potrebovali nujno medicinsko zdravljenje:

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- bolečina in vnetje v očeh, ki trajata dlje časa,
- nova bolečina, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah. To so lahko zgodnji znaki možnega netipičnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali razjeda v vaših ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake hudih težav s čeljustjo (nekroza (odmrtje kostnega tkiva) čeljustnice);
- posvetujte se z zdravnikom, če imate bolečine v ušesu, izcedek iz ušesa in/ali vnetje ušesa. To so lahko znaki poškodbe ušesnih kosti;
- srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela s težkim dihanjem. Lahko imate resno, morda življenjsko ogrožujočo alergijsko reakcijo (glejte poglavje 2);

- hude neželene kožne reakcije.

Ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- napad astme.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- gripi podobni simptomi, vključno z zvišano telesno temperaturo, mrzlico in drgetanjem, občutjem nelagodja, utrujenostjo, bolečino v kosteh, mišicah in sklepih. Ti simptomi ponavadi izginejo v nekaj urah ali dneh. Posvetujte se z medicinsko sestro ali zdravnikom, če ti neželeni učinki postanejo hujši ali če trajajo več kot nekaj dni,
- zvišanje telesne temperature,
- bolečina v želodcu in trebuhu, slaba prebava, slabost, bruhanje ali driska,
- nizka koncentracija kalcija ali fosfatov v krvi,
- spremembe v laboratorijskih vrednostih, kot sta gama GT ali kreatinin,
- težava s srčnim ritmom, imenovana kračni blok,
- bolečina v kosteh ali mišicah,
- glavobol, vrtoglavica ali občutek šibkosti,
- občutek žeje, vneto grlo, spremenjen okus,
- otekanje nog in stopal,
- bolečine v sklepih, artritis ali druge težave s sklepi,
- težave z obščitnično žlezo,
- modrice,
- okužbe,
- težava z očmi, imenovana očesna mrena,
- kožne težave,
- težave z zobmi.

Občasni (pojavi se lahko pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- tresenje ali drgetanje,
- prenizka telesna temperatura (hipotermija),
- stanje, ki prizadene žile v možganih, imenovano cerebrovaskularna bolezen (kap ali krvavitev iz možganov),
- težave s srcem in obtočili (vključno s palpitacijami, srčno kapjo, hipertenzijo (zvišanim krvnim tlakom) in krčnimi žilami),
- spremembe v številu krvnih celic (anemija),
- visoka koncentracija alkalne fosfataze v krvi,
- zastajanje tekočin in otekanje (limfni edem),
- nabiranje tekočine v pljučih,
- težave z želodcem, kot sta gastroenteritis in gastritis,
- žolčni kamni,
- težave z uriniranjem, vnetje sečnega mehurja,
- migrena,
- bolečine v živcih, poškodbe živčnih korenov,
- gluhost,
- povečana občutljivost na zvok, okus ali dotik ali spremembe zaznavanja vonja,
- težko požiranje,
- ustne razjede, otekle ustnice (heilitis), ustni oprh,
- srbenje ali sčemenje kože okoli ust,
- bolečina v medenici, izcedek iz nožnice, srbenje ali bolečina v nožnici,
- rast kože, imenovana benigna neoplazma kože,
- izguba spomina,
- težave s spanjem, občutek zaskrbljenosti, čustvena nestabilnost ali menjava razpoloženja,

- kožni izpuščaj,
- izguba las,
- bolečina ali poškodba na mestu injiciranja,
- izguba telesne mase,
- ledvična cista (vrečka v ledvicah napolnjena s tekočino).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bondronat

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Po razredčitvi je infuzijska raztopina stabilna 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku).
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra ali vsebuje vidne delce.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bondronat

- Zdravilna učinkovina je ibandronska kislina. Ena viala s 6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 6 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).
- Pomožne snovi so natrijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Bondronat in vsebina pakiranja

Zdravilo Bondronat je brezbarvna, bistra raztopina.

Zdravilo Bondronat je na voljo v pakiranju po 1, 5 in 10 vial (6 ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume). Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Oz

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Odmerjanje: preprečevanje dogodkov, povezanih z okostjem pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh

Priporočeni odmerek za preprečevanje dogodkov, povezanih z okostjem pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh, je 6 mg intravensko, danih vsake 3 do 4 tedne. Odmerek infundiramo vsaj 15 minut.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 50$ in < 80 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($CL_{Cr} \geq 30$ in < 50 ml/min) ali hudo ledvično okvaro ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) z rakom dojke in metastazami v kosteh je treba upoštevati naslednja priporočila za odmerjanje, da se prepreči z okostjem povezane dogodke:

Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek	Volumen infuzije ¹ in čas ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	100 ml v 15 minutah
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za raztopino za infundiranje)	500 ml v 1 uri

¹ 0,9-% raztopina natrijevega klorida ali 5-% raztopina glukoze

² aplikacija vsake 3 do 4 tedne

15-minutne infuzije pri bolnikih z rakom, ki imajo očistek kreatinina < 50 ml/min, niso proučevali.

Odmerjanje: zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije

Dajanje zdravila Bondronat običajno poteka v bolnišnici. Odmerek določi zdravnik z upoštevanjem naslednjih dejavnikov.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondronat je potrebna zadostna rehidracija bolnika z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %). Upoštevati je treba tako resnost hiperkalcemije kot vrsto tumorja. Pri večini bolnikov s hudo hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu ≥ 3 mmol/l ali ≥ 12 mg/dl) zadošča enkratni odmerek 4 mg. Pri bolnikih z zmerno hiperkalcemijo (korigirani kalcij v serumu < 3 mmol/l ali < 12 mg/dl) je učinkovit odmerek 2 mg. Najvišji preskušani odmerek v kliničnih preskušanjih je bil 6 mg, vendar ta odmerek ni povečal učinkovitosti.

*Opomba: koncentracije korigiranega kalcija v serumu izračunamo po naslednjih formulah:

$$\begin{aligned} \text{korigirani kalcij v serumu (mmol/l)} &= \text{koncentracija kalcija v serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \\ &\text{albumin (g/l)}] + 0,8 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{korigirani kalcij v serumu (mg/dl)} &= \text{koncentracija kalcija v serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \\ &\text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

Če želimo korigirani kalcij v serumu, izražen v mmol/l, pretvoriti v mg/dl, vrednost pomnožimo s 4.

V večini primerov lahko zvišane koncentracije kalcija v serumu znižamo na normalno vrednost v 7 dneh. Mediana časa do relapsa (ponovnega zvišanja korigiranega kalcija v serumu nad 3 mmol/l) je bila 18 do 19 dni za 2 mg in 4 mg odmerke. Mediana časa do relapsa pri odmerku 6 mg je bila 26 dni.

Način in pot dajanja

Koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat damo kot intravensko infuzijo.

Vsebino vial uporabimo, kot sledi:

- preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in zasevki v kosteh – dodamo k 100 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 100 ml 5-% raztopine glukoze in infundiramo vsaj 15 minut. Glejte tudi zgornje poglavje o odmerjanju pri bolnikih z ledvično okvaro.
- zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije – dodamo k 500 ml izotonične raztopine natrijevega klorida ali k 500 ml 5-% raztopine glukoze in infundiramo 2 uri.

Opomba:

Da se izognemo možnim nezdružljivostim, lahko koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat razredčimo le z izotonično raztopino natrijevega klorida ali 5-% raztopino glukoze.

Koncentrata za raztopino za infundiranje Bondronat ne smemo mešati z drugimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij.

Razredčene raztopine so za enkratno uporabo. Uporabljamo lahko le bistre raztopine brez delcev.

Priporočamo, da se razredčen pripravek uporabi takoj (glejte poglavje 5. Shranjevanje zdravila Bondronat).

Koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat damo v obliki intravenske infuzije.

Paziti je treba, da koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Bondronat ne dajemo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko to vodi v poškodbo tkiva.

Pogostnost dajanja

Za zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije običajno dajemo koncentrat za raztopino za infundiranje Bondronat kot enkratno infuzijo.

Za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z rakom dojke in metastazami v kosteh infuzijo zdravila Bondronat ponovimo v 3- do 4-tedenskih intervalih.

Trajanje zdravljenja

Omejeno število bolnikov (50 bolnikov) je prejelo drugo infuzijo zaradi hiperkalcemije. Zdravljenje ponovimo pri ponavljajoči se hiperkalcemiji ali nezadostni učinkovitosti.

Bolniki z rakom dojke in metastazami v kosteh morajo prejeti infuzijo zdravila Bondronat vsake 3 do 4 tedne. V kliničnih preskušanjih je zdravljenje potekalo do 96 tednov.

Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja s koncentratom za raztopino za infundiranje Bondronat. Ker so v predkliničnih preskušanjih z velikimi odmerki ugotovili, da so ledvice in jetra tarčni organi za toksičnost, je treba pri zdravljenju spremljati ledvično in jetrno funkcijo.

Klinično pomembno hipokalcemijo (zelo nizke koncentracije kalcija v serumu) je treba popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata.