

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bondronat 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 2 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 2 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.
Bezbojna, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bondronat je indiciran u odraslih za

- sprječavanje koštanih poremećaja (patološki prijelomi, komplikacije na kostima koje zahtijevaju radioterapiju ili operaciju) u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama
- liječenje hiperkalcijemije nastale kao posljedica tumora s metastazama ili bez njih

4.2 Doziranje i način primjene

Bolesnici koji se liječe lijekom Bondronat moraju dobiti uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnike.

Liječenje lijekom Bondronat smiju započeti samo liječnici s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

Preporučena doza za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama iznosi 6 mg intravenskom injekcijom svaka 3 - 4 tjedna. Dozu treba davati infuzijom u trajanju od barem 15 minuta.

Kraće (odnosno 15-minutno) vrijeme trajanja infuzije treba koristiti samo u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka koji bi karakterizirali primjenu kraćeg vremena trajanja infuzije u bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 50 ml/min. Propisivači mogu pronaći preporuke za doziranje i primjenu u toj skupini bolesnika u odjeljku *Bolesnici s oštećenjem bubrega* (vidjeti dio 4.2).

Liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Prije liječenja lijekom Bondronat bolesnika treba odgovarajuće rehidrirati s 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida. U obzir treba uzeti ozbiljnost hiperkalcijemije i vrstu tumora. Općenito su bolesnicima s osteolitičkim koštanim metastazama potrebne manje doze nego bolesnicima s humoralnom hiperkalcijemijom. U većine bolesnika s teškom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom* ≥ 3 mmol/l ili ≥ 12 mg/dl) prikladna je jednokratna doza od 4 mg. U bolesnika s umjerenom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom < 3 mmol/l ili < 12 mg/dl) doza

od 2 mg je učinkovita. Najveća doza korištena u kliničkim ispitivanjima iznosila je 6 mg, međutim, ova doza nije dovela do daljnjeg poboljšanja učinkovitosti liječenja.

* Koncentracije kalcija u serumu korigiranog albuminom se izračunavaju na sljedeći način:

$$\text{kalcij u serumu korigiran albuminom (mmol/l)} = \text{kalcij u serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

ili

$$\text{kalcij u serumu korigiran albuminom (mg/dl)} = \text{kalcij u serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Da biste kalcij u serumu korigiran albuminom i izražen u mmol/l pretvorili u mg/dl, vrijednost pomnožite sa 4.

U većini slučajeva povišena razina kalcija u serumu može se smanjiti na normalnu razinu unutar 7 dana. Medijan vremena do pojave recidiva (povratka vrijednosti kalcija u serumu korigiranih albuminom na razinu višu od 3 mmol/l) iznosio je 18 - 19 dana za doze od 2 mg i 4 mg. Za dozu od 6 mg medijan vremena do pojave recidiva iznosio je 26 dana.

Ograničeni broj bolesnika (50 bolesnika) primilo je drugu infuziju za hiperkalcijemiju. Ponovljeno liječenje može se razmotriti u slučaju ponavljajuće hiperkalcijemije ili nedovoljne djelotvornosti.

Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju mora se primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 2 sata.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 i < 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama te s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja, treba slijediti sljedeće preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2):

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza	Volumen infuzije ¹ i vrijeme ²
≥ 50 klirens kreatinina < 80	6 mg (6 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	100 ml tijekom 15 minuta
≥ 30 klirens kreatinina < 50	4 mg (4 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata

¹ 0,9% otopina natrijevog klorida ili 5% otopina glukoze

² Primjenjuje se svaka 3 do 4 tjedna

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s klirensom kreatinina < 50 ml/min.

Starija populacija (> 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bondronat u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Sadržaj bočice mora se iskoristiti na sljedeći način:

- Sprječavanje koštanih poremećaja – dodati u 100 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 100 ml 5%-tne otopine glukoze te primijeniti infuzijom u trajanju od najmanje 15 minuta. Vidjeti i gore opisan dio o doziranju za bolesnike s oštećenjem bubrega.
- Liječenje hiperkalcijemije nastale kao posljedica tumora - dodati u 500 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 500 ml 5%-tne otopine glukoze te primijeniti infuzijom u trajanju od 2 sata.

Samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra otopina bez čestica.

Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju.

Potreban je oprez kako se Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju ne bi primijenio intraarterijski ili paravenski, jer to može dovesti do oštećenja tkiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hipokalcijemija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s poremećajima metabolizma kosti i minerala

Hipokalcijemiju i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je učinkovito izliječiti prije početka liječenja metastatske bolesti kostiju lijekom Bondronat.

Za sve je bolesnike važno da uzimaju odgovarajuće količine kalcija i vitamina D. Ako unos prehranom nije dovoljan, bolesnici trebaju uzimati dodatke kalcija i/ili vitamina D.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prilikom primjene intravenske injekcije lijeka Bondronat moraju biti dostupne odgovarajuća medicinska podrška i mjere nadzora. U slučaju pojave anafilaktičke ili neke druge teške reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije, odmah prekinite injekciju i započnite s odgovarajućim liječenjem.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali Bondronat za onkološke indikacije, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja u bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom Bondronat provesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate te ocijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Pri ocjenjivanju bolesnikova rizika za razvoj osteonekroze čeljusti potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira koštanu resorpciju (veći rizik kod primjene visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu inhibitora koštane resorpcije
- rak, popratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobno primijenjene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata

- loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, zubna bolest u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati, npr. vađenje zuba

Sve bolesnike treba potaknuti da tijekom liječenja lijekom Bondronat održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome poput pomicanja zuba, boli ili oticanja, rana koje ne cijele ili iscjetka. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene lijeka Bondronat.

Plan liječenja bolesnika u kojih se razvije osteonekroza čeljusti mora izraditi nadležni liječnik u bliskoj suradnji sa stomatologom ili oralnim kirurgom s iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Ako je moguće, treba razmotriti privremen prekid liječenja lijekom Bondronat dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su pridonijeli njegovu razvoju.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipični lomovi bedrene kosti

Atipična suprotrohanterična dijafizealna fraktura femura zabilježena je kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi lomovi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koji je često bio povezan sa snimkama stres-fraktura, tjednima, pa čak i mjesecima prije kliničke slike potpunoga prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni; stoga u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma.

U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima nakon procjene stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti (vidjeti dio 4.8).

Atipični lomovi ostalih dugih kostiju

Atipična fraktura ostalih dugih kostiju, kao što su lakatna kost i goljencična kost, zabilježeni su u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju. Kao i kod atipičnih prijeloma bedrene kosti, ovi se lomovi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici prije kliničke slike potpunog prijeloma osjetili prodromalnu bol. U slučaju prijeloma lakatne kosti, to se može povezati s ponavljajućim stresnim opterećenjem zbog korištenja pomagala za hodanje (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza pogoršanja bubrežne funkcije tijekom dugotrajne terapije lijekom Bondronat. Unatoč tome, na temelju kliničke procjene za pojedinog bolesnika, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije te kalcija, fosfata i magnezija u serumu, u bolesnika koji se liječe lijekom Bondronat (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Budući da nisu dostupni klinički podaci, ne mogu se dati preporuke za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem srca

Treba izbjegavati prekomjernu hidraciju u bolesnika u kojih postoji opasnost od zatajenja srca.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate

Nalaže se oprez pri liječenju bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Bondronat sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Smatra se da metaboličke interakcije s lijekovima nisu vjerojatne s obzirom da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime P450 u ljudi i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakorima (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo renalnom sekrecijom i nije podložna nikakvom obliku biotransformacije.

Potreban je oprez pri primjeni bisfosfonata s aminoglikozidima budući da obje tvari mogu smanjiti razine kalcija u serumu na dulje vrijeme. Potrebno je obratiti pažnju i na moguću pojavu istodobne hipomagnezijemije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na štakorima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga se Bondronat ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena na štakorima u laktacijskom razdoblju pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene. Bondronat se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da Bondronat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije prijavljene nuspojave su anafilaktička reakcija/šok, atipični prijelomi bedrene kosti, osteonekroza čeljusti i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4).

Liječenje hiperkalcijemije uzrokovane tumorom najčešće je povezano s povišenjem tjelesne temperature. Manje često je prijavljeno sniženje razine kalcija u serumu ispod granice normale (hipokalcijemija). U većini slučajeva nije potrebno posebno liječenje, a simptomi se povlače nakon nekoliko sati/dana.

Kod sprječavanja koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama liječenje je najčešće povezano s astenijom praćenom povišenjem tjelesne temperature i glavoboljom.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 popisane su nuspojave iz pivotalnih ispitivanja faze III (Liječenje hiperkalcijemije uzrokovane tumorom: 311 bolesnika liječenih lijekom Bondronat u dozi od 2 mg ili 4 mg;

Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama: 152 bolesnika liječena lijekom Bondronat u dozi od 6 mg) i iz iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prijavljene kod intravenske primjene lijeka Bondronat

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija	cistitis, vaginitis, oralna kandidijaza			
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine		dobročudne novotvorine na koži			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija, krvna diskrazija			
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost †, bronhospazam †, angioedem †, anafilaktička reakcija/šok †* *	egzacerbacija astme
Endokrini poremećaji	poremećaj paratiroidnih žlijezda				
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalcijemija **	hipofosfatemija			
Psihijatrijski poremećaji		poremećaj spavanja, anksioznost, emocionalna labilnost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, disgeuzija (poremećaj okusa)	cerebrovaskularni poremećaj, oštećenje korijena živca, amnezija, migrena, neuralgija, hipertonija, hiperestezija, cirkumolarna parestezija, parosmija			
Poremećaji oka	katarakta		upala oka †**		
Poremećaji uha i labirinta		gluhoća			

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Srčani poremećaji	blok grane	ishemija miokarda, poremećaji srca i krvnih žila, palpitacije			
Poremećaji dišnog sustava, prsnog koša i sredoprsja	faringitis	edem pluća, stridor			
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, dispepsija, gastrointestina lna bol, poremećaji zuba	gastroenteritis, gastritis, ulceracija usta, disfagija, heilitis			
Poremećaji jetre i žuči		kolelitijaza			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	poremećaj kože, ekhimoza	osip, alopecija		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	osteoartritis, bol u mišićima, bol u zglobovima, poremećaj zglobova, bol u kostima		atipične suprohanterične i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza čeljusti†**, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)†	Atipični prijelomi dugih kostiju, osim femura
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		retencija urina, bubrežna cista			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		bolovi u zdjelici			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, bolest nalik gripi**, edemi okrajina, astenija, žeđ	hipotermija			
Pretrage	povišena razina gama GT-a, povišena razina kreatinina	povišene razine alkalne fosfataze u krvi, smanjenje tjelesne težine			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		ozljeda, bol na mjestu primjene			

** Vidjeti dodatne informacije niže

† Identificirano u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija

Smanjeno bubrežno izlučivanje kalcija može biti popraćeno padom razine fosfata u serumu, što ne zahtijeva terapijske mjere. Kalcij u serumu može pasti na hipokalcijemične vrijednosti.

Bolest slična gripi

Javljala se bolest slična gripi koja je uključivala vrućicu, zimicu i bolove u kostima/mišićima. U većini slučajeva nije bilo potrebno posebno liječenje, a simptomi su se povlačili nakon nakoliko sati/dana.

Osteonekroza čeljusti

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je ibandronatna kiselina (vidjeti dio 4.4). Slučajevi osteonekroze čeljusti prijavljeni su kod primjene ibandronatne kiseline nakon njezina stavljanja u promet.

Atipični subtrohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti

Iako patofiziologija nije sigurna, dokazi epidemioloških studija upućuju na povećani rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma bedrene kosti s dugotrajnim liječenjem osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, i to više od tri do pet godina upotrebe. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma dugih kostiju (nuspojava klase bisfosfonata) i dalje je vrlo nizak.

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka poput uveitisa, episkleritisa ili skleritisa zabilježeni su uz primjenu ibandronatne kiseline. U nekim slučajevima ovi simptomi se nisu povukli sve do prekida primjene ibandronatne kiseline.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intraveniski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Do sada nije bilo slučajeva akutnog trovanja Bondronat koncentratom za otopinu za infuziju. Budući da je u nekliničkim ispitivanjima pri visokim dozama ustanovljeno da su bubrezi i jetra ciljni organi za toksičnost, potrebno je pratiti funkcije jetre i bubrega. Klinički značajnu hipokalcijemiju potrebno je korigirati intravenoskom primjenom kalcijevog glukonata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA06.

Ibandronatna kiselina pripada u skupinu bisfosfonata, tvari koji djeluju specifično na kosti. Njihovo selektivno djelovanje na koštano tkivo temelji se na visokom afinitetu bisfosfonata prema mineralima koji se nalaze u kostima. Bisfosfonati djeluju tako što inhibiraju aktivnosti osteoklasta, iako točan mehanizam djelovanja još uvijek nije jasan.

In vivo ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno inducirano uništavanje kosti uzrokovano zaustavljanjem gonadnih funkcija, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. Inhibicija endogene resorpcije kosti dokazana je i u kinetičkim ispitivanjima s ⁴⁵Ca te otpuštanjem radioaktivnog tetraciklina prethodno ugrađenog u skelet.

Pri dozama koje su bile znatno veće od farmakološki učinkovitih doza, ibandronatna kiselina nije imala utjecaja na mineralizaciju kostiju.

Resorpcija kostiju uzrokovana zloćudnom bolesti karakterizirana je pretjeranom resorpcijom kostiju koja nije uravnotežena s odgovarajućim formiranjem kostiju. Ibandronatna kiselina selektivno inhibira aktivnost osteoklasta, smanjujući resorpciju kostiju i time smanjuje koštane komplikacije zloćudnih bolesti.

Klinička ispitivanja u liječenju hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Klinička ispitivanja hiperkalcijemije povezane sa zloćudnim bolestima pokazala su da je inhibitorni učinak ibandronatne kiseline na osteolizu uzrokovanu tumorom, a osobito hiperkalcijemiju uzrokovanu tumorom, karakteriziran smanjenjem kalcija u serumu i izlučivanjem kalcija urinom.

U rasponu doza preporučenih za liječenje, sljedeće stope odgovora s pripadajućim intervalima pouzdanosti uočene su u kliničkim ispitivanjima bolesnika s početnom razinom kalcija u serumu korigiranog albuminom od $\geq 3,0$ mmol/l nakon odgovarajuće rehidracije.

Doza ibandronatne kiseline	% bolesnika s odgovorom	90%-tni interval pouzdanosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Za ove bolesnike i doziranje, medijan vremena do postizanja normalne razine kalcija u krvi iznosio je 4 do 7 dana. Medijan vremena do recidiva (povratka razine kalcija u serumu korigiranog albuminom iznad 3,0 mmol/l) iznosi 18 do 26 dana.

Klinička ispitivanja sprječavanja koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

Klinička ispitivanja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama pokazala su da postoji inhibitorni učinak na osteolizu kostiju ovisan o dozi, izražen biljezima resorpcije kostiju, te učinak na koštane promjene ovisan o dozi.

Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama davanjem lijeka Bondronat u dozi od 6 mg intravenski, ocijenjena je u jednom randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u trajanju od 96 tjedana. Bolesnice s rakom dojke i radiološki potvrđenim koštanim metastazama randomizirane su za primanje placeba (158 bolesnica) ili 6 mg lijeka Bondronat (154 bolesnica). U nastavku su navedeni rezultati ovog ispitivanja.

Primarne mjere ishoda djelotvornosti

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je određivanje stope razdoblja s morbiditetom kostiju (SMPR; engl. *skeletal morbidity period rate*). To je bila ukupna mjera ishoda u sklopu koje su se pratili sljedeći događaji vezani uz kosti (SREs = engl. *skeletal related events*):

- radioterapija kostiju radi liječenja prijeloma/mogućih prijeloma
- operacija kostiju zbog liječenja prijeloma
- prijelomi kralježnice

- drugi prijelomi osim kralježnice.

Analiza SMPR-a bila je vremenski usklađena i uzimala je u obzir mogućnost da bi jedan ili više događaja u razdoblju od 12 tjedana mogli biti povezani. Događaji koji su se ponavljali, za potrebe analize su se stoga brojali samo jedanput. Podaci prikupljeni tijekom ovog ispitivanja pokazali su znatnu prednost lijeka Bondronat 6 mg danog intravenski, u odnosu na placebo u pogledu smanjivanja SRE, mjereno vremenski prilagođenim SMPR-om ($p=0,004$). Broj SRE bio je također znatno smanjen uz Bondronat 6 mg, sa 40% smanjenim rizikom od pojave SRE u usporedbi s placebom (relativni rizik 0,6; $p = 0,003$). Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 2.

Tablica 2 Rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom dojke i koštanim metastazama)

	Svi događaji vezani uz kosti (SRE)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-vrijednost
SMPR (po bolesnik– godini)	1,48	1,19	$p=0,004$
Broj događaja (po bolesniku)	3,64	2,65	$p=0,025$
Relativni rizik SRE	-	0,60	$p=0,003$

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti

Bondronat 6 mg dan intravenski pokazao je u usporedbi s placebom statistički značajno poboljšanje rezultata kod boli u kostima. Smanjenje boli bilo je tijekom cjelokupnog ispitivanja ispod početne vrijednosti i praćeno značajno smanjenom uporabom analgetika. Pogoršanje kvalitete života bilo je znatno manje u bolesnika liječenih lijekom Bondronat nego u bolesnika koji su primali placebo. Sažetak sekundarnih rezultata djelotvornosti prikazan je u tablici 3.

Tablica 3 Sekundarni rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom dojke i koštanim metastazama)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-vrijednost
Bol u kostima *	0,21	-0,28	$p<0,001$
Uzimanje analgetika *	0,90	0,51	$p=0,083$
Kvaliteta života *	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

U bolesnika liječenih lijekom Bondronat došlo je do značajnog pada biljega resorpcije kostiju u urinu (piridinolin i deokipiridinolin) koji je bio statistički značajan u usporedbi s placebo grupom.

U ispitivanju 130 bolesnika s metastatskim rakom dojke uspoređivana je sigurnost primjene lijeka Bondronat infuzijom u trajanju od 1 sata ili 15 minuta. Nije opažena razlika u pokazateljima bubrežne funkcije. Ukupni profil nuspojava ibandronatne kiseline nakon 15-minutne infuzije bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka primijenjenog infuzijom duljeg trajanja te nisu identificirani novi sigurnosni rizici vezano uz primjenu 15-minutnom infuzijom.

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s klirensom kreatinina < 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bondronat u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon dvosatne infuzije 2, 4 i 6 mg ibandronatne kiseline farmakokinetički parametri proporcionalni su dozi.

Distribucija

Nakon početne sistemske ekspozicije, ibandronatna kiselina se brzo veže za kost ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni terminalni volumen raspodjele iznosi najmanje 90 l, a procjenjuje se da količina doze koja dospijeva do kostiju iznosi oko 40% do 50% cirkulirajuće doze. Pri terapijskim koncentracijama vezanje za proteine plazme u ljudi iznosi otprilike 87% i stoga interakcija s drugim lijekovima zbog istiskivanja nije vjerojatna.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronatna kiselina metabolizira u životinja ili ljudi.

Eliminacija

Raspon opaženih prividnih poluživota širok je te ovisi o dozi i osjetljivosti metode, no prividni terminalni poluživot u načelu ima raspon od 10 do 60 sati. Početne vrijednosti u plazmi, međutim, brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u roku od 3 do 8 sati nakon intravenske ili peroralne primjene. U bolesnika s koštanim metastazama nije zamijećeno sustavno akumuliranje pri intravenskoj primjeni ibandronatne kiseline svaka 4 tjedna u razdoblju od 48 tjedana.

Ukupni je klirens ibandronatne kiseline nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84-160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) je zaslužan za 50-60% ukupnog klirensa i vezan je uz klirens kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava apsorpciju od strane kostiju.

Čini se da put izlučivanja putem bubrega ne obuhvaća poznate kisele ni bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne izoenzime citokroma P450 u ljudskoj jetri i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora.

Farmakokinetika u posebnim skupinama

Spol

Bioraspoloživost i farmakokinetika ibandronatne kiseline su slični u žena i muškaraca.

Rasa

Nema dokaza klinički značajnih međuetničkih razlike između azijskih i bijelaca u izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Izloženost ibandronatnoj kiselini u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega povezana je s klirensom kreatinina (CLcr). Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (srednja procijenjena vrijednost CLcr = 21,2 ml/min), srednja vrijednost AUC_{0-24h} prilagođena dozi, je bila povećana za 110% u odnosu na zdrave dobrovoljce. U kliničkom farmakološkom ispitivanju WP18551, nakon intravenske primjene jedne doze od 6 mg (15-minutna infuzija) prosječni AUC₀₋₂₄ se povećao za 14% u ispitanika s blagim (srednja procijenjena vrijednost CLcr = 68,1 ml/min) odnosno za 86% u ispitanika s umjerenim (srednja procijenjena vrijednost CLcr = 41,2 ml/min) oštećenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce (srednja procijenjena vrijednost CLcr = 120 ml/min). Srednja vrijednost C_{max} nije bila povećana u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, a bila je povećana za 12% u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega (CLcr ≥50 i <80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja te s umjerenim (CLcr ≥30 i <50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (CLcr <30 ml/min), se preporučuje prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem jetre. Jetra nema bitnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline jer se ibandronatna kiselina ne metabolizira, nego se uklanja izlučivanjem putem bubrega i apsorpcijom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre. Nadalje, budući da, pri terapijskim koncentracijama, vezanje ibandronatne kiseline za proteine plazme iznosi otprilike 87%, nije vjerojatno da će hipoproteinemija u bolesnika s teškom bolesti jetre dovesti do klinički značajnih povećanja koncentracije slobodne ibandronatne kiseline u plazmi.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od promatranih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti odjeljak o oštećenju bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

Ne postoje podaci o primjeni lijeka Bondronat u bolesnika mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima učinci su zamijećeni samo pri izloženosti lijeku znatno višoj od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu. Kao i kod drugih bisfosfonata, bubreg je identificiran kao primarni ciljni organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost/karcinogenost:

Nisu zamijećeni znakovi karcinogenog potencijala. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza učinka ibandronatne kiseline na genetsku aktivnost.

Reproduktivna toksičnost:

Nije bilo dokaza izravne fetalne toksičnosti ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primijenjena intravenski. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećani gubitak prije implantacije pri dozama od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjila plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora bile su očekivane za ovu skupinu lijekova (bisfosfonati) i uključivale su smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaj prirodnog poroda (distocija), povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda) te abnormalnosti zubi u F1 potomstvu štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Acetatna kiselina (99%)
Natrijev acetat
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izbjegle potencijalne inkompatibilnosti, Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju smije se razrijediti samo izotoničnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze.

Bondronat se ne smije miješati s otopinama koje sadrže kalcij.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

Nakon rekonstitucije: 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije rekonstitucije.

Nakon rekonstitucije: čuvati na temperaturi 2°C – 8°C (u hladnjaku).

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme skladištenja i uvjete prije uporabe odgovoran je korisnik a normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, izuzev u slučaju da je rekonstitucija izvršena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bondronat je dostupan u pakiranju od 1 bočice (bočica od 2 ml, staklo tipa I, s čepom od bromobutilne gume).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/012/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Bondronat 50 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Sadrži 88,1 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Bijele do bjelkaste filmom obložene tablete, ovalnog oblika s utisnutom oznakom "L2" s jedne strane i "IT" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bondronat je indiciran u odraslih za sprječavanje koštanih poremećaja (patološki prijelomi, komplikacije na kostima koje zahtijevaju radioterapiju ili operaciju) u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Bondronat smiju započeti samo liječnici s iskustvom u liječenju zloćudnih bolesti.

Doziranje

Preporučena je doza jedna 50 mg filmom obložena tableta dnevno.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 i < 80 ml/min).

Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 50 ml/min) preporučena je prilagodba doze na jednu 50 mg filmom obloženu tabletu svaki drugi dan (vidjeti dio 5.2).

Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) preporučena doza je jedna 50 mg filmom obložena tableta jedanput tjedno. Upute o doziranju vidjeti gore.

Starija populacija (> 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bondronat u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Bondronat tablete treba uzimati natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i prije uzimanja prvog jutarnjeg obroka ili pića. Lijekove i nadomjesne pripravke (uključujući kalcij) također bi trebalo izbjegavati prije uzimanja tableta lijeka Bondronat. Nakon uzimanja tablete ne smije se ništa jesti najmanje još sljedećih 30 minuta. Voda se smije uzimati bilo kada za vrijeme trajanja liječenja lijekom Bondronat (vidjeti dio 4.5). Ne smije se koristiti voda s visokom koncentracijom kalcija. U slučaju zabrinutosti zbog potencijalno visoke razine kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda) preporučuje se koristiti flaširanu vodu s niskim udjelom minerala.

- Tablete treba progutati cijele uz punu čašu obične vode (180 do 240 ml) dok bolesnik stoji ili sjedi u uspravnom položaju.
- Nakon uzimanja lijeka Bondronat bolesnik ne smije leći sljedećih 60 minuta.
- Bolesnik ne smije žvakati, sisati ni zdrobiti tabletu zbog mogućeg nastanka ulceracije u ustima i ždrijelu.
- Voda je jedino piće s kojim se Bondronat smije uzimati.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ibandronatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hipokalcijemija
- Nepravilnosti jednjaka koje dovode do zastoja u pražnjenju jednjaka kao što su striktura ili ahalazija
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja barem 60 minuta

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s poremećajima metabolizma kosti i minerala

Hipokalcijemiju i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je učinkovito liječiti prije početka terapije lijekom Bondronat.

Za sve je bolesnike važno da uzimaju odgovarajuće količine kalcija i vitamina D. Ako unos prehranom nije dovoljan, bolesnici trebaju uzimati dodatke kalcija i/ili vitamina D.

Gastrointestinalna iritacija

Peroralno primijenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju sluznice gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava. Zbog pojave ovih mogućih iritacija i mogućnosti pogoršanja osnovne bolesti, potreban je oprez kad se Bondronat propisuje bolesnicima s problemima gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava (na primjer Barrettov jednjak, disfagija, druge bolesti jednjaka, gastritis, upala dvanaesnika ili vrijedovi).

U bolesnika koji peroralno primaju bisfosfonate prijavljeni su štetni događaji kao što su ezofagitis, vrijedovi jednjaka i erozije jednjaka, koji su u nekim slučajevima bili teški i zahtijevali su bolničko liječenje, rijetko s krvarenjem ili strikturom jednjaka ili perforacijom. Rizik od teških štetnih događaja jednjaka čini se veći u bolesnika koji se ne pridržavaju uputa o doziranju i/ili koji nastavljaju peroralno primjenjivati bisfosfonate nakon pojave simptoma koji upućuju na iritaciju jednjaka. Bolesnici trebaju obratiti posebnu pozornost i pridržavati se uputa o doziranju (vidjeti dio 4.2).

Liječnici trebaju biti oprezni prilikom pojave bilo kojeg znaka ili simptoma koji upućuje na moguću reakciju jednjaka, a bolesnici trebaju biti upućeni da prestanu uzimati Bondronat i potraže liječničku pomoć ako se pojavi disfagija, odinofagija, bol iza prsne kosti ili žgaravica ili dođe do pogoršanja žgaravice.

Dok u kliničkim ispitivanjima nije primijećen povećani rizik, nakon stavljanja lijeka na tržište su, kod peroralne primjene bisfosfonata, prijavljeni vrijedovi želuca i dvanaesnika, od kojih su neki bili teški s komplikacijama.

Acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi

Budući da se acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezuju s gastrointestinalnom iritacijom, potreban je oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali Bondronat za onkološke indikacije, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja u bolesnika s nezacijeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom Bondronat provesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate te ocijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Pri ocjenjivanju bolesnikova rizika za razvoj osteonekroze čeljusti potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira koštanu resorpciju (veći rizik kod primjene visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu inhibitora koštane resorpcije
- rak, popratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobno primijenjene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, zubna bolest u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati, npr. vađenje zuba

Sve bolesnike treba potaknuti da tijekom liječenja lijekom Bondronat održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome poput pomicanja zuba, boli ili oticanja, rana koje ne cijele ili iscjetka. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene lijeka Bondronat.

Plan liječenja bolesnika u kojih se razvije osteonekroza čeljusti mora izraditi nadležni liječnik u bliskoj suradnji sa stomatologom ili oralnim kirurgom s iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Ako je moguće, treba razmotriti privremen prekid liječenja lijekom Bondronat dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su pridonijeli njegovu razvoju.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipični lomovi bedrene kosti

Atipična suprotrohanterična dijafizealna fraktura femura zabilježena je kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi lomovi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed nezatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koji je često bio povezan sa snimkama stres-fraktura, tjednima, pa čak i mjesecima prije kliničke slike potpunoga prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni; stoga u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma.

U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima nakon procjene stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti (vidjeti dio 4.8).

Atipični lomovi ostalih dugih kostiju

Atipična fraktura ostalih dugih kostiju, kao što su lakatna kost i goljenična kost, zabilježeni su u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju. Kao i kod atipičnih prijeloma bedrene kosti, ovi se lomovi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici prije kliničke slike potpunog prijeloma osjetili prodromalnu bol. U slučaju prijeloma lakatne kosti, to se može povezati s ponavljajućim stresnim opterećenjem zbog korištenja pomagala za hodanje (vidjeti dio 4.8).

Bubrežna funkcija

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza pogoršanja bubrežne funkcije tijekom dugotrajne terapije lijekom Bondronat. Unatoč tome, na temelju kliničke procjene za pojedinog bolesnika, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije te kalcija, fosfata i magnezija u serumu, u bolesnika koji se liječe lijekom Bondronat.

Rijetki nasljedni poremećaji

Bondronat tablete sadrže laktozu i ne smiju se davati bolesnicima s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, deficijencije Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate

Nalaže se oprez pri liječenju bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije lijeka i hrane

Proizvodi koji sadrže kalcij i ostale multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo), uključujući mlijeko i hranu, mogu utjecati na apsorpciju tableta lijeka Bondronat. Stoga uzimanje takvih proizvoda, uključujući hranu, mora biti odgođeno najmanje 30 minuta nakon peroralnog uzimanja lijeka.

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 75% ako se tablete lijeka Bondronat uzimaju dva sata nakon standardnog obroka. Stoga se uzimanje tableta preporučuje natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati), a hrana se ne smije uzimati najmanje još sljedećih 30 minuta nakon uzimanja doze (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s drugim lijekovima

Smatra se da metaboličke interakcije s lijekovima nisu vjerojatne s obzirom da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime P450 u ljudi i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo renalnom sekrecijom i nije podložna nikakvom obliku biotransformacije.

H₂-antagonisti ili drugi lijekovi koji povisuju pH želučane kiseline

U zdravih muških ispitanika i žena u postmenopauzi intravenski ranitidin uzrokovao je povećanje bioraspoloživosti ibandronatne kiseline za otprilike 20% (što je u okviru normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline), vjerojatno kao rezultat smanjene kiselosti želuca. No nije potrebna prilagodba doze kad se Bondronat primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

Acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi

Budući da se acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezuju s gastrointestinalnom iritacijom, potreban je oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.4).

Aminoglikozidi

Potreban je oprez pri primjeni bisfosfonata s aminoglikozidima budući da obje tvari mogu smanjiti razine kalcija u serumu na dulje vrijeme. Potrebno je obratiti pažnju i na moguću pojavu istodobne hipomagnezijemije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na štakorima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga se Bondronat ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena na štakorima u laktacijskom razdoblju pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene. Bondronat se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da Bondronat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije prijavljene nuspojave su anafilaktička reakcija/šok, atipični prijelomi bedrene kosti, osteonekroza čeljusti, gastrointestinalna iritacija i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4). Liječenje je najčešće bilo povezano sa sniženjem razine kalcija u serumu ispod granice normale (hipokalcijemija), praćenim dispepsijom.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 popisane su nuspojave iz 2 pivotalna ispitivanja faze III (Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama: 286 bolesnika liječena lijekom Bondronat od 50 mg primijenjem peroralno) i iz iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prijavljene uz peroralnu primjenu lijeka Bondronat

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija			
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost†, bronhospazam†, angioedem†, anafilaktička reakcija/šok†**	egzacerbacija astme
Poremećaj metabolizma i prehrane	hipokalcijemija**				
Poremećaji živčanog sustava		parestezija, disgeuzija (poremećaj okusa)			
Poremećaji oka			upala oka†**		
Poremećaji probavnog sustava	upala jednjaka, bolovi u abdomenu, dispepsija, mučnina	krvarenje, vrijed na dvanaesniku, gastritis, otežano gutanje, suha usta			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			atipične suprohanterične i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza čeljusti†**, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata) †	Atipični prijelomi dugih kostiju, osim femura
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		azotemija (uremija)			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	bolovi u prsima, bolest nalik gripi, malaksalost, bol			
Pretrage		povećana razina hormona paratiroidne žlijezde u krvi			

** Vidjeti dodatne informacije niže

† Identificirano u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište.

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija

Smanjeno bubrežno izlučivanje kalcija može biti popraćeno padom razine fosfata u serumu koji ne zahtijeva terapijske mjere. Kalcij u serumu može pasti na hipokalcijemične vrijednosti.

Osteonekroza čeljusti

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je ibandronatna kiselina (vidjeti dio 4.4). Slučajevi osteonekroze čeljusti prijavljeni su kod primjene ibandronatne kiseline nakon njezina stavljanja u promet.

Atipični subtrohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti

Iako patofiziologija nije sigurna, dokazi epidemioloških studija upućuju na povećani rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma bedrene kosti s dugotrajnim liječenjem osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, i to više od tri do pet godina upotrebe. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma dugih kostiju (nuspojava klase bisfosfonata) I dalje je vrlo nizak

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka poput uveitisa, episkleritisa ili skleritisa zabilježeni su uz primjenu ibandronatne kiseline. U nekim slučajevima ovi simptomi se nisu povukli sve do prekida primjene ibandronatne kiseline.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju u slučaju predoziranja lijekom Bondronat. Predoziranje peroralnim putem može rezultirati poremećajima gornjeg dijela probavnog sustava, primjerice iritacijom želuca, žgaravicom, ezofagitisom, gastritisom ili vriedom. Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se Bondronat vezao. Zbog opasnosti od iritacije jednjaka ne smije se izazivati povraćanje, a bolesnik mora cijelo vrijeme ostati u uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA06.

Ibandronatna kiselina pripada u skupinu bisfosfonata, tvari koji djeluju specifično na kosti. Njihovo selektivno djelovanje na koštano tkivo temelji se na visokom afinitetu bisfosfonata prema mineralima koji se nalaze u kostima. Bisfosfonati djeluju tako što inhibiraju aktivnosti osteoklasta, iako točan mehanizam djelovanja još uvijek nije jasan.

In vivo, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno inducirano uništavanje kosti uzrokovano zaustavljanjem gonadnih funkcija, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. Inhibicija endogene

resorpcije kosti dokazana je i u kinetskim ispitivanjima s ⁴⁵Ca te otpuštanjem radioaktivnog tetraciklina prethodno ugrađenog u skelet.

Pri dozama koje su bile znatno veće od farmakološki učinkovitih doza, ibandronatna kiselina nije imala utjecaja na mineralizaciju kostiju.

Resorpcija kostiju uzrokovana zloćudnom bolesti karakterizirana je pretjeranom resorpcijom kostiju koja nije uravnotežena s odgovarajućim formiranjem kostiju. Ibandronatna kiselina selektivno inhibira aktivnost osteoklasta, smanjujući resorpciju kostiju i time smanjuje koštane komplikacije zloćudnih bolesti.

Klinička ispitivanja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama pokazala su da postoji inhibički učinak na osteolizu kostiju ovisan o dozi, izražen biljezima resorpcije kostiju, te učinak na koštane promjene ovisan o dozi.

Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama davanjem tableta lijeka Bondronat od 50 mg ocijenjena je u dva randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja faze III u trajanju od 96 tjedana. Bolesnice s rakom dojke i radiološki potvrđenim koštanim metastazama randomizirane su za primanje placeba (277 bolesnica) ili 50 mg lijeka Bondronat (287 bolesnica). Rezultati tih ispitivanja sažeti su niže.

Primarne mjere ishoda djelotvornosti

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je određivanje stope razdoblja s morbiditetom kostiju (SMPR; engl. *skeletal morbidity period rate*). To je bila ukupna mjera ishoda u sklopu koje su se pratili sljedeći događaji vezani uz kosti (SREs = engl. *skeletal related events*):

- radioterapija kostiju radi liječenja prijeloma/mogućih prijeloma
- operacija kostiju zbog liječenja prijeloma
- prijelomi kralježnice
- drugi prijelomi osim kralježnice.

Analiza SMPR-a bila je vremenski usklađena i uzimala je u obzir mogućnost da bi jedan ili više događaja u razdoblju od 12 tjedana mogli biti povezani. Događaji koji su se ponavljali, za potrebe analize su se stoga brojali samo jedanput. Podaci prikupljeni tijekom ovog ispitivanja pokazali su znatnu prednost lijeka Bondronat 50 mg peroralno u odnosu na placebo u pogledu smanjivanja SRE, mjereno SMPR-om ($p=0,041$). U usporedbi s placebo grupom, u bolesnika liječenih lijekom Bondronat rizika od razvoja SRE bio je za 38% manji (relativni rizik 0,62; $p=0,003$). Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 2.

Tablica 2 Rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom dojke i koštanim metastazama)

	Svi događaji vezani uz kosti (SREs)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-vrijednost
SMPR (po bolesnik– godini)	1,15	0,99	$p=0,041$
Relativni rizik za SRE	-	0,62	$p=0,003$

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti

Bondronat 50 mg je u usporedbi s placebom pokazao statistički značajno poboljšanje rezultata kod boli u kostima. Smanjenje boli bilo je tijekom cjelokupnog ispitivanja ispod početne vrijednosti i praćeno značajno smanjenom uporabom analgetika u usporedbi s placebom. Pogoršanje kvalitete života i općeg stanja prema WHO, bilo je znatno manje u bolesnika liječenih lijekom Bondronat nego u bolesnika koji su primali placebo. Koncentracije biljega resorpcije kostiju CTx (C-terminalni telopeptid otpušten iz kolagena tipa I) u urinu bile su znatno smanjene u grupi koja je primala

Bondronat u usporedbi s placebo grupom. Ovo smanjivanje razina CTx u urinu bitno korelira s primarnom mjerom ishoda djelotvornosti SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Sažetak sekundarnih rezultata djelotvornosti prikazan je u tablici 3.

Tablica 3 Sekundarni rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom dojke i koštanim metastazama)

	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-vrijednost
Bol u kostima *	0,20	-0,10	p=0,001
Uzimanje analgetika *	0,85	0,60	p=0,019
Kvaliteta života *	-26,8	-8,3	p=0,032
Opće stanje prema SZO *	0,54	0,33	p=0,008
CTx u urinu **	10,95	-77,32	p=0,001

* Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

** Medijan vrijednosti promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bondronat u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene apsorpcija ibandronatne kiseline u gornjem dijelu probavnog trakta je brza. Maksimalne zabilježene koncentracije u plazmi postignute su u vremenu od 0,5 do 2 sata (medijan vremena 1 sat) nakon uzimanja lijeka natašte, a apsolutna bioraspoloživost je iznosila oko 0,6%.

Apsorpcija je smanjena ako se lijek uzima s hranom ili pićem (osim s običnom vodom).

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 90% ako se ibandronatna kiselina primjenjuje uz standardni doručak, u usporedbi s bioraspoloživosti opaženom u ispitanika koji su je primijenili natašte. Ako se uzima 30 minuta prije jela, smanjenje bioraspoloživosti iznosi otprilike 30%. Ako se ibandronatna kiselina uzme 60 minuta prije jela, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti.

Bioraspoloživost se smanjuje za otprilike 75% ako se tablete lijeka Bondronat uzimaju 2 sata nakon standardnog obroka. Stoga se uzimanje tableta preporučuje natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati), a hrana se ne smije uzimati još barem 30 minuta nakon uzimanja doze (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Nakon početne sistemske ekspozicije, ibandronatna kiselina se brzo veže za kost ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni terminalni volumen raspodjele iznosi najmanje 90 l, a procjenjuje se da količina doze koja dopijeva do kostiju iznosi oko 40% do 50% cirkulirajuće doze. Vezanje za proteine plazme u ljudi iznosi otprilike 87% pri terapijskim koncentracijama i stoga interakcija lijeka s drugim lijekovima zbog istiskivanja nije vjerojatna.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronatna kiselina metabolizira u životinja ili ljudi.

Eliminacija

Apsorbirana frakcija ibandronatne kiseline se iz cirkulacije uklanja putem koštane apsorpcije (procjenjeno na 40-50%), a ostatak se nepromijenjen izlučuje putem bubrega. Neapsorbirana frakcija ibandronatne kiseline se nepromijenjena uklanja stolicom.

Raspon opaženih prividnih poluživota širok je te ovisi o dozi i osjetljivosti metode, no prividni krajnji poluživot u načelu ima raspon od 10 do 60 sati. Početne vrijednosti u plazmi, međutim, brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u roku od 3 do 8 sati nakon intravenske ili peroralne primjene.

Ukupni je klirens ibandronatne kiseline nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84-160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) je zaslužan za 50-60% ukupnog klirensa i vezan je uz klirens kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava apsorpciju od strane kostiju.

Čini se da put izlučivanja putem bubrega ne obuhvaća poznate kisele ni bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne izoenzime citokroma P450 u ljudskoj jetri i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora.

Farmakokinetika u posebnim skupinama

Spol

Bioraspoloživost i farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline su slični u žena i muškaraca.

Rasa

Nema dokaza klinički značajnih međuetničkih razlika između azijata i bijelaca u izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Izloženost ibandronatnoj kiselini u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega povezana je s klirensom kreatinina (CLcr). Bolesnici s teškim oštećenjima bubrega (CLcr \leq 30 ml/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan, imali su dvostruko do trostruko više koncentracije u plazmi od osoba s normalnom funkcijom bubrega (CLcr \geq 80 ml/min). Ukupni klirens ibandronatne kiseline bio je smanjen na 44 ml/min u bolesnika s teškim oštećenjima bubrega u usporedbi sa 129 ml/min kod osoba s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega (CLcr \geq 50 i $<$ 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja te s umjerenim (CLcr \geq 30 i $<$ 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (CLcr $<$ 30 ml/min) se preporučuje prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem jetre. Jetra nema bitnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline jer se ibandronatna kiselina ne metabolizira nego se uklanja izlučivanjem putem bubrega i apsorpcijom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre. Nadalje, budući da pri terapijskim koncentracijama vezanje ibandronatne kiseline za proteine plazme iznosi otprilike 87%, nije vjerojatno da će hipoproteinemija u bolesnika s teškom bolesti jetre dovesti do klinički značajnih povećanja koncentracije slobodne ibandronatne kiseline u plazmi.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od promatranih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti odjeljak o oštećenju bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

Ne postoje podaci o primjeni lijeka Bondronat u bolesnika mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima učinci su zamijećeni samo pri izloženosti lijeku znatno višoj od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu. Kao i kod drugih bisfosfonata, bubreg je identificiran kao primarni ciljni organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost/karcinogenost:

Nisu zamijećeni znakovi karcinogenog potencijala. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza učinka ibandronatne kiseline na genetsku aktivnost.

Reproduktivna toksičnost:

Nije bilo dokaza izravne fetalne toksičnosti ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primijenjena intravenski ili peroralno. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećani gubitak prije implantacije pri dozama od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjila plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora bili su očekivani za ovu skupinu lijekova (bisfosfonati) i uključivale su smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaj prirodnog poroda (distocija), povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda) te abnormalnosti zubi u F1 potomstvu štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
povidon
celuloza, mikrokristalična
krosopovidon
stearatna kiselina
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bondronat 50 mg filmom obložene tablete su pakirane u blistere (aluminij) sa 7 tableta i dostupne su u pakiranjima od 28 ili 84 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Bondronat 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 6 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 6 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.
Bezbojna, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bondronat je indiciran u odraslih za

- sprječavanje koštanih poremećaja (patološki prijelomi, komplikacije na kostima koje zahtijevaju radioterapiju ili operaciju) u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama
- liječenje hiperkalcijemije nastale kao posljedica tumora s metastazama ili bez njih

4.2 Doziranje i način primjene

Bolesnici koji se liječe lijekom Bondronat moraju dobiti uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnike.

Liječenje lijekom Bondronat smiju započeti samo liječnici s iskustvom u liječenju raka.

Doziranje

Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

Preporučena doza za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama iznosi 6 mg intravenskom injekcijom svaka 3 - 4 tjedna. Dozu treba davati infuzijom u trajanju od barem 15 minuta.

Kraće (odnosno 15-minutno) vrijeme trajanja infuzije treba koristiti samo u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka koji bi karakterizirali primjenu kraćeg vremena trajanja infuzije u bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 50 ml/min. Propisivači mogu pronaći preporuke za doziranje i primjenu u toj skupini bolesnika u odjeljku *Bolesnici s oštećenjem bubrega* (vidjeti dio 4.2).

Liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Prije liječenja lijekom Bondronat bolesnika treba odgovarajuće rehidrirati s 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida. U obzir treba uzeti ozbiljnost hiperkalcijemije i vrstu tumora. Općenito su bolesnicima s osteolitičkim koštanim metastazama potrebne manje doze nego bolesnicima s humoralnom hiperkalcijemijom. U većine bolesnika s teškom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom* ≥ 3 mmol/l ili ≥ 12 mg/dl) prikladna je jednokratna doza od 4 mg. U bolesnika s umjerenom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom < 3 mmol/l ili < 12 mg/dl) doza

od 2 mg je učinkovita. Najveća doza korištena u kliničkim ispitivanjima iznosila je 6 mg, međutim, ova doza nije dovela do daljnjeg poboljšanja učinkovitosti liječenja.

* Koncentracije kalcija u serumu korigiranog albuminom se izračunavaju na sljedeći način:

$$\text{kalcij u serumu korigiran albuminom (mmol/l)} = \text{kalcij u serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

ili

$$\text{kalcij u serumu korigiran albuminom (mg/dl)} = \text{kalcij u serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Da biste kalcij u serumu korigiran albuminom i izražen u mmol/l pretvorili u mg/dl, vrijednost pomnožite sa 4.

U većini slučajeva povišena razina kalcija u serumu može se smanjiti na normalnu razinu unutar 7 dana. Medijan vremena do pojave recidiva (povratka vrijednosti kalcija u serumu korigiranih albuminom na razinu višu od 3 mmol/l) iznosio je 18 - 19 dana za doze od 2 mg i 4 mg. Za dozu od 6 mg medijan vremena do pojave recidiva iznosio je 26 dana.

Ograničeni broj bolesnika (50 bolesnika) primilo je drugu infuziju za hiperkalcijemiju. Ponovljeno liječenje može se razmotriti u slučaju ponavljajuće hiperkalcijemije ili nedovoljne djelotvornosti.

Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju mora se primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 2 sata.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 i < 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama te s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja, treba slijediti sljedeće preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2):

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza	Volumen infuzije ¹ i vrijeme ²
≥ 50 klirens kreatinina < 80	6 mg (6 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	100 ml tijekom 15 minuta
≥ 30 klirens kreatinina < 50	4 mg (4 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata

¹ 0,9% otopina natrijevog klorida ili 5% otopina glukoze

² Primjenjuje se svaka 3 do 4 tjedna

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s klirensom kreatinina < 50 ml/min.

Starija populacija (> 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bondronat u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Sadržaj bočice mora se iskoristiti na sljedeći način:

- Sprječavanje koštanih poremećaja – dodati u 100 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 100 ml 5%-tne otopine glukoze te primijeniti infuzijom u trajanju od najmanje 15 minuta. Vidjeti i gore opisan dio o doziranju za bolesnike s oštećenjem bubrega.
- Liječenje hiperkalcijemije nastale kao posljedica tumora - dodati u 500 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 500 ml 5%-tne otopine glukoze te primijeniti infuzijom u trajanju od 2 sata.

Samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra otopina bez čestica.

Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju.

Potreban je oprez kako se Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju ne bi primijenio intraarterijski ili paravenski, jer to može dovesti do oštećenja tkiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Hipokalcijemija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s poremećajima metabolizma kosti i minerala

Hipokalcijemiju i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je učinkovito izliječiti prije početka liječenja metastatske bolesti kostiju lijekom Bondronat.

Za sve je bolesnike važno da uzimaju odgovarajuće količine kalcija i vitamina D. Ako unos prehranom nije dovoljan, bolesnici trebaju uzimati dodatke kalcija i/ili vitamina D.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prilikom primjene intravenske injekcije lijeka Bondronat moraju biti dostupne odgovarajuća medicinska podrška i mjere nadzora. U slučaju pojave anafilaktičke ili neke druge teške reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije, odmah prekinite injekciju i započnite s odgovarajućim liječenjem.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali Bondronat za onkološke indikacije, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja u bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom Bondronat provesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate te ocijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Pri ocjenjivanju bolesnikova rizika za razvoj osteonekroze čeljusti potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira koštanu resorpciju (veći rizik kod primjene visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu inhibitora koštane resorpcije
- rak, popratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobno primijenjene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata

- loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, zubna bolest u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati, npr. vađenje zuba

Sve bolesnike treba potaknuti da tijekom liječenja lijekom Bondronat održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome poput pomicanja zuba, boli ili oticanja, rana koje ne cijele ili iscjetka. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene lijeka Bondronat.

Plan liječenja bolesnika u kojih se razvije osteonekroza čeljusti mora izraditi nadležni liječnik u bliskoj suradnji sa stomatologom ili oralnim kirurgom s iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Ako je moguće, treba razmotriti privremen prekid liječenja lijekom Bondronat dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su pridonijeli njegovu razvoju.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipični lomovi bedrene kosti

Atipična suprotrohanterična dijafizealna fraktura femura zabilježena je kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi lomovi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koji je često bio povezan sa snimkama stres-fraktura, tjednima, pa čak i mjesecima prije kliničke slike potpunoga prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni; stoga u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma.

U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima nakon procjene stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti (vidjeti dio 4.8).

Atipični lomovi ostalih dugih kostiju

Atipična fraktura ostalih dugih kostiju, kao što su lakatna kost i goljениčna kost, zabilježeni su u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju. Kao i kod atipičnih prijeloma bedrene kosti, ovi se lomovi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici prije kliničke slike potpunog prijeloma osjetili prodromalnu bol. U slučaju prijeloma lakatne kosti, to se može povezati s ponavljajućim stresnim opterećenjem zbog korištenja pomagala za hodanje (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza pogoršanja bubrežne funkcije tijekom dugotrajne terapije lijekom Bondronat. Unatoč tome, na temelju kliničke procjene za pojedinog bolesnika, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije te kalcija, fosfata i magnezija u serumu, u bolesnika koji se liječe lijekom Bondronat.lijekom Bondronat (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Budući da nisu dostupni klinički podaci, ne može se dati preporuke za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem srca

Treba izbjegavati prekomjernu hidraciju u bolesnika u kojih postoji opasnost od zatajenja srca.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate

Nalaže se oprez pri liječenju bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge bisfosfonate.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Bondronat sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Smatra se da metaboličke interakcije s lijekovima nisu vjerojatne s obzirom da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime P450 u ljudi i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakorima (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo renalnom sekrecijom i nije podložna nikakvom obliku biotransformacije.

Potreban je oprez pri primjeni bisfosfonata s aminoglikozidima budući da obje tvari mogu smanjiti razine kalcija u serumu na dulje vrijeme. Potrebno je obratiti pažnju i na moguću pojavu istodobne hipomagnezijemije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na štakorima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga se Bondronat ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena na štakorima u laktacijskom razdoblju pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene. Bondronat se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da Bondronat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije prijavljene nuspojave su anafilaktička reakcija/šok, atipični prijelomi bedrene kosti, osteonekroza čeljusti i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4).

Liječenje hiperkalcijemije uzrokovane tumorom najčešće je povezano s povišenjem tjelesne temperature. Manje često je prijavljeno sniženje razine kalcija u serumu ispod granice normale (hipokalcijemija). U većini slučajeva nije potrebno posebno liječenje, a simptomi se povlače nakon nekoliko sati/dana.

Kod sprječavanja koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama liječenje je najčešće povezano s astenijom praćenom povišenjem tjelesne temperature i glavoboljom.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 popisane su nuspojave iz pivotalnih ispitivanja faze III (Liječenje hiperkalcijemije uzrokovane tumorom: 311 bolesnika liječenih lijekom Bondronat u dozi od 2 mg ili 4 mg;

Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama: 152 bolesnika liječena lijekom Bondronat u dozi od 6 mg) i iz iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prijavljene kod intravenske primjene lijeka Bondronat

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija	cistitis, vaginitis, oralna kandidijaza			
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine		dobročudne novotvorine na koži			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija, krvna diskrazija			
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost†, bronhospazam†, angioedem†, anafilaktička reakcija/šok†**	egzacerbacija astme
Endokrini poremećaji	poremećaj paratiroidnih žlijezda				
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalcijemija**	hipofosfatemija			
Psihijatrijski poremećaji		poremećaj spavanja, anksioznost, emocionalna labilnost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica, disgeuzija (poremećaj okusa)	cerebrovaskularni poremećaj, oštećenje korijena živca, amnezija, migrena, neuralgija, hipertonija, hiperestezija, cirkumolarna parestezija, parosmija			
Poremećaji oka	katarakta		upala oka†**		
Poremećaji uha i labirinta		gluhoća			
Srčani poremećaji	blok grane	ishemija miokarda, poremećaji srca i krvnih žila, palpitacije			

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsnog koša i sredoprsja	faringitis	edem pluća, stridor			
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, dispepsija, gastrointestinalna bol, poremećaji zuba	gastroenteritis, gastritis, ulceracija usta, disfagija, heilitis			
Poremećaji jetre i žuči		kolelitijaza			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	poremećaj kože, ekhimoza	osip, alopecija		Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	osteoartritis, bol u mišićima, bol u zglobovima, poremećaj zglobova, bol u kostima		atipične suprotno-terične i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza čeljusti†**, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)†	Atipični prijelomi dugih kostiju, osim femura
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		retencija urina, bubrežna cista			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		bolovi u zdjelici			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, bolest nalik gripi**, edemi okrajina, astenija, žeđ	hipotermija			
Pretrage	povišena razina gama GT-a, povišena razina kreatinina	povišene razine alkalne fosfataze u krvi, smanjenje tjelesne težine			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		ozljeda, bol na mjestu primjene			

** Vidjeti dodatne informacije niže

† Identificirano u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija

Smanjeno bubrežno izlučivanje kalcija može biti popraćeno padom razine fosfata u serumu, što ne zahtijeva terapijske mjere. Kalcij u serumu može pasti na hipokalcijemične vrijednosti.

Bolest slična gripi

Javljala se bolest slična gripi koja je uključivala vrućicu, zimicu i bolove u kostima/mišićima. U većini slučajeva nije bilo potrebno posebno liječenje, a simptomi su se povlačili nakon nekoliko sati/dana.

Osteonekroza čeljusti

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je ibandronatna kiselina (vidjeti dio 4.4). Slučajevi osteonekroze čeljusti prijavljeni su kod primjene ibandronatne kiseline nakon njezina stavljanja u promet.

Atipični subtrohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti

Iako patofiziologija nije sigurna, dokazi epidemioloških studija upućuju na povećani rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma bedrene kosti s dugotrajnim liječenjem osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, i to više od tri do pet godina upotrebe. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma dugih kostiju (nuspojava klase bisfosfonata) i dalje je vrlo nizak

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka poput uveitisa, episkleritisa ili skleritisa zabilježeni su uz primjenu ibandronatne kiseline. U nekim slučajevima ovi simptomi se nisu povukli sve do prekida primjene ibandronatne kiseline.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Do sada nije bilo slučajeva akutnog trovanja Bondronat koncentratom za otopinu za infuziju. Budući da je u nekliničkim ispitivanjima pri visokim dozama ustanovljeno da su bubrezi i jetra ciljni organi za toksičnost, potrebno je pratiti funkcije jetre i bubrega. Klinički značajnu hipokalcijemiju potrebno je korigirati intravenskom primjenom kalcijevog glukonata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA06.

Ibandronatna kiselina pripada u skupinu bisfosfonata, tvari koji djeluju specifično na kosti. Njihovo selektivno djelovanje na koštano tkivo temelji se na visokom afinitetu bisfosfonata prema mineralima koji se nalaze u kostima. Bisfosfonati djeluju tako što inhibiraju aktivnosti osteoklasta, iako točan mehanizam djelovanja još uvijek nije jasan.

In vivo ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno inducirano uništavanje kosti uzrokovano zaustavljanjem gonadnih funkcija, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. Inhibicija endogene resorpcije kosti dokazana je i u kinetičkim ispitivanjima s ⁴⁵Ca te otpuštanjem radioaktivnog tetraciklina prethodno ugrađenog u skelet.

Pri dozama koje su bile znatno veće od farmakološki učinkovitih doza, ibandronatna kiselina nije imala utjecaja na mineralizaciju kostiju.

Resorpcija kostiju uzrokovana zloćudnom bolesti karakterizirana je pretjeranom resorpcijom kostiju koja nije uravnotežena s odgovarajućim formiranjem kostiju. Ibandronatna kiselina selektivno inhibira aktivnost osteoklasta, smanjujući resorpciju kostiju i time smanjuje koštane komplikacije zloćudnih bolesti.

Klinička ispitivanja u liječenju hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Klinička ispitivanja hiperkalcijemije povezane sa zloćudnim bolestima pokazala su da je inhibitorni učinak ibandronatne kiseline na osteolizu uzrokovanu tumorom, a osobito hiperkalcijemiju uzrokovanu tumorom, karakteriziran smanjenjem kalcija u serumu i izlučivanjem kalcija urinom.

U rasponu doza preporučenih za liječenje, sljedeće stope odgovora s pripadajućim intervalima pouzdanosti uočene su u kliničkim ispitivanjima bolesnika s početnom razinom kalcija u serumu korigiranog albuminom od $\geq 3,0$ mmol/l nakon odgovarajuće rehidracije.

Doza ibandronatne kiseline	% bolesnika s odgovorom	90%-tni interval pouzdanosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Za ove bolesnike i doziranje, medijan vremena do postizanja normalne razine kalcija u krvi iznosio je 4 do 7 dana. Medijan vremena do recidiva (povratka razine kalcija u serumu korigiranog albuminom iznad 3,0 mmol/l) iznosi 18 do 26 dana.

Klinička ispitivanja sprječavanja koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

Klinička ispitivanja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama pokazala su da postoji inhibitorni učinak na osteolizu kostiju ovisan o dozi, izražen biljezima resorpcije kostiju, te učinak na koštane promjene ovisan o dozi.

Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama davanjem lijeka Bondronat u dozi od 6 mg intravenski, ocijenjena je u jednom randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III u trajanju od 96 tjedana. Bolesnice s rakom dojke i radiološki potvrđenim koštanim metastazama randomizirane su za primanje placeba (158 bolesnica) ili 6 mg lijeka Bondronat (154 bolesnica). U nastavku su navedeni rezultati ovog ispitivanja.

Primarne mjere ishoda djelotvornosti

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je određivanje stope razdoblja s morbiditetom kostiju (SMPR; engl. *skeletal morbidity period rate*). To je bila ukupna mjera ishoda u sklopu koje su se pratili sljedeći događaji vezani uz kosti (SREs = engl. *skeletal related events*):

- radioterapija kostiju radi liječenja prijeloma/mogućih prijeloma
- operacija kostiju zbog liječenja prijeloma
- prijelomi kralježnice
- drugi prijelomi osim kralježnice.

Analiza SMPR-a bila je vremenski usklađena i uzimala je u obzir mogućnost da bi jedan ili više događaja u razdoblju od 12 tjedana mogli biti povezani. Događaji koji su se ponavljali, za potrebe analize su se stoga brojali samo jedanput. Podaci prikupljeni tijekom ovog ispitivanja pokazali su znatnu prednost lijeka Bondronat 6 mg danog intravenski, u odnosu na placebo u pogledu smanjivanja SRE, mjereno vremenski prilagođenim SMPR-om ($p=0,004$). Broj SRE bio je također znatno smanjen uz Bondronat 6 mg, sa 40% smanjenim rizikom od pojave SRE u usporedbi s placebo (relativni rizik 0,6; $p = 0,003$). Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 2.

Tablica 2 Rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom dojke i koštanim metastazama)

	Svi događaji vezani uz kosti (SRE)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-vrijednost
SMPR (po bolesnik– godini)	1,48	1,19	p=0,004
Broj događaja (po bolesniku)	3,64	2,65	p=0,025
Relativni rizik SRE	-	0,60	p=0,003

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti

Bondronat 6 mg dan intravenski pokazao je u usporedbi s placeboom statistički značajno poboljšanje rezultata kod boli u kostima. Smanjenje boli bilo je tijekom cjelokupnog ispitivanja ispod početne vrijednosti i praćeno značajno smanjenom uporabom analgetika. Pogoršanje kvalitete života bilo je znatno manje u bolesnika liječenih lijekom Bondronat nego u bolesnika koji su primali placebo. Sažetak sekundarnih rezultata djelotvornosti prikazan je u tablici 3.

Tablica 3 Sekundarni rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom dojke i koštanim metastazama)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-vrijednost
Bol u kostima *	0,21	-0,28	p<0,001
Uzimanje analgetika *	0,90	0,51	p=0,083
Kvaliteta života *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do zadnje procjene.

U bolesnika liječenih lijekom Bondronat došlo je do značajnog pada biljega resorpcije kostiju u urinu (piridinolin i deokspiridinolin) koji je bio statistički značajan u usporedbi s placebo grupom.

U ispitivanju 130 bolesnika s metastatskim rakom dojke uspoređivana je sigurnost primjene lijeka Bondronat infuzijom u trajanju od 1 sata ili 15 minuta. Nije opažena razlika u pokazateljima bubrežne funkcije. Ukupni profil nuspojava ibandronatne kiseline nakon 15-minutne infuzije bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka primijenjenog infuzijom duljeg trajanja te nisu identificirani novi sigurnosni rizici vezano uz primjenu 15-minutnom infuzijom.

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s klirensom kreatinina < 50 ml/min.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bondronat u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon dvosatne infuzije 2, 4 i 6 mg ibandronatne kiseline farmakokinetički parametri proporcionalni su dozi.

Distribucija

Nakon početne sistemske ekspozicije, ibandronatna kiselina se brzo veže za kost ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni terminalni volumen raspodjele iznosi najmanje 90 l, a procjenjuje se da količina doze koja dopijeva do kostiju iznosi oko 40% do 50% cirkulirajuće doze. Pri terapijskim koncentracijama

vezanje za proteine plazme u ljudi iznosi otprilike 87% i stoga interakcija s drugim lijekovima zbog istiskivanja nije vjerojatna.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronatna kiselina metabolizira u životinja ili ljudi.

Eliminacija

Raspon opaženih prividnih poluživota širok je te ovisi o dozi i osjetljivosti metode, no prividni terminalni poluživot u načelu ima raspon od 10 do 60 sati. Početne vrijednosti u plazmi, međutim, brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u roku od 3 do 8 sati nakon intravenske ili peroralne primjene.

U bolesnika s koštanim metastazama nije zamijećeno sustavno akumuliranje pri intravenskoj primjeni ibandronatne kiseline svaka 4 tjedna u razdoblju od 48 tjedana.

Ukupni je klirens ibandronatne kiseline nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84-160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) je zaslužan za 50-60% ukupnog klirensa i vezan je uz klirens kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava apsorpciju od strane kostiju.

Čini se da put izlučivanja putem bubrega ne obuhvaća poznate kisele ni bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne izoenzime citokroma P450 u ljudskoj jetri i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora.

Farmakokinetika u posebnim skupinama

Spol

Bioraspoloživost i farmakokinetika ibandronatne kiseline su slični u žena i muškaraca.

Rasa

Nema dokaza klinički značajnih međuetničkih razlike između azijata i bijelaca u izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Izloženost ibandronatnoj kiselini u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega povezana je s klirensom kreatinina (CLCr). Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (srednja procijenjena vrijednost CLCr = 21,2 ml/min), srednja vrijednost AUC_{0-24h} prilagođena dozi, je bila povećana za 110% u odnosu na zdrave dobrovoljce. U kliničkom farmakološkom ispitivanju WP18551, nakon intravenske primjene jedne doze od 6 mg (15-minutna infuzija) prosječni AUC₀₋₂₄ se povećao za 14% u ispitanika s blagim (srednja procijenjena vrijednost CLCr = 68,1 ml/min) odnosno za 86% u ispitanika s umjerenim (srednja procijenjena vrijednost CLCr = 41,2 ml/min) oštećenjem bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce (srednja procijenjena vrijednost CLCr = 120 ml/min). Srednja vrijednost C_{max} nije bila povećana u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, a bila je povećana za 12% u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega (CLCr ≥50 i <80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja te s umjerenim (CLCr ≥30 i <50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (CLCr <30 ml/min), se preporučuje prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem jetre. Jetra nema bitnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline jer se ibandronatna kiselina ne metabolizira, nego se uklanja izlučivanjem putem bubrega i apsorpcijom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre. Nadalje, budući da, pri terapijskim koncentracijama, vezanje ibandronatne kiseline za proteine plazme iznosi otprilike 87%, nije vjerojatno da će hipoproteinemija u bolesnika s teškom bolesti jetre dovesti do klinički značajnih povećanja koncentracije slobodne ibandronatne kiseline u plazmi.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od promatranih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti odjeljak o oštećenju bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

Ne postoje podaci o primjeni lijeka Bondronat u bolesnika mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima učinci su zamijećeni samo pri izloženosti lijeku znatno višoj od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu. Kao i kod drugih bisfosfonata, bubreg je identificiran kao primarni ciljni organ sistemske toksičnosti.

Mutagenost/karcinogenost:

Nisu zamijećeni znakovi karcinogenog potencijala. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza učinka ibandronatne kiseline na genetsku aktivnost.

Reproduktivna toksičnost:

Nije bilo dokaza izravne fetalne toksičnosti ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primijenjena intravenski. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećani gubitak prije implantacije pri dozama od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjila plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora bile su očekivane za ovu skupinu lijekova (bisfosfonati) i uključivale su smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaj prirodnog poroda (distocija), povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda) te abnormalnosti zubi u F1 potomstvu štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Acetatna kiselina (99%)
Natrijev acetat
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izbjegle potencijalne inkompatibilnosti, Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju smije se razrijediti samo izotoničnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze.

Bondronat se ne smije miješati s otopinama koje sadrže kalcij.

6.3 Rok valjanosti

5 godina
Nakon rekonstitucije: 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije rekonstitucije.
Nakon rekonstitucije: čuvati na temperaturi 2°C – 8°C (u hladnjaku).

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, za vrijeme skladištenja i uvjete prije uporabe odgovoran je korisnik a normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, izuzev u slučaju da je rekonstitucija izvršena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bondronat je dostupan u pakiranjima od 1, 5 i 10 bočica (bočica od 6 ml, staklo tipa I, s čepom od bromobutilne gume). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.
Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 1996.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. lipnja 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Koncentrat za otopinu za infuziju

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
Španjolska

Filmom obložene tablete

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja osigurat će implementaciju kartice s podsjetnikom za bolesnike o osteonekrozi čeljusti.

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Bondronat 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 2 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev acetat, natrijev klorid, acetatna kiselina i voda za injekcije. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku
Primjena u venu infuzijom, nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije pripreme za primjenu. Nakon razrjeđivanja otopina za infuziju je stabilna 24 sata na 2 °C - 8 °C (u hladnjaku)

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/012/004

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Braillea

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bondronat 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ibandronatna kiselina
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Bondronat 50 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Tablete također sadrže laktozu hidrat. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte sisati, žvakati niti drobiti tablete
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/012/009: 28 filmom obloženih tableta
EU/1/96/012/010: 84 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

bondronat 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
Blister

1. NAZIV LIJEKA

Bondronat 50 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Bondronat 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 6 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev acetat, natrijev klorid, acetatna kiselina i voda za injekcije. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
5 bočica
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku
Primjena u venu infuzijom, nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja prije pripreme za primjenu. Nakon razrjeđivanja otopina za infuziju je stabilna 24 sata na 2 °C - 8 °C (u hladnjaku)

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/012/011: 1 bočica
EU/1/96/012/012: 5 bočica
EU/1/96/012/013: 10 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillea

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bondronat 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ibandronatna kiselina
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Bondronat 2 mg koncentrat za otopinu za infuziju ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bondronat i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Bondronat
3. Kako ćete primati Bondronat
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bondronat
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bondronat i za što se koristi

Bondronat sadrži djelatnu tvar, ibandronatnu kiselinu. Ona pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati.

Bondronat se koristi za liječenje odraslih bolesnika i bit će Vam propisan ako imate rak dojke koji se proširio na kosti (što se naziva „koštane metastaze“).

- Pomaže spriječiti prijelome kostiju (frakture)
- Pomaže spriječiti druge poteškoće s kostima koje bi mogle zahtijevati operaciju ili radioterapiju.

Bondronat se može propisati i ako imate povišenu razinu kalcija u krvi uzrokovanu tumorom.

Bondronat djeluje tako da smanjuje gubitak kalcija iz kostiju. To pomaže zaustaviti slabljenje kostiju.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Bondronat

Nemojte primati Bondronat:

- ako ste alergični na ibandronatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6
- ako imate ili ste ikada imali nisku razinu kalcija u krvi.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, ne smijete primiti ovaj lijek. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije liječenja lijekom Bondronat.

Upozorenja i mjere opreza

U bolesnika koji su primali Bondronat za liječenje stanja povezanih s rakom nakon njegova stavljanja na tržište, vrlo je rijetko prijavljena nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti u čeljusti). Osteonekroza čeljusti može se razviti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju koje može biti teško liječiti. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, morate poduzeti neke mjere opreza.

Prije nego započnete liječenje obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog radnika):

- ako imate bilo kakvih tegoba s ustima ili zubima, poput lošeg zdravlja zubi ili bolesti desni, ili ako planirate vaditi zub
- ako nemate osiguranu redovitu stomatološku skrb i već dugo niste bili na kontrolnom stomatološkom pregledu
- ako ste pušač (to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ako ste se prethodno liječili bisfosfonatom (koji se koristi za liječenje ili sprječavanje koštanih poremećaja)
- ako uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona)
- ako bolujete od raka.

Vaš liječnik može tražiti da prije početka liječenja lijekom Bondronat obavite stomatološki pregled.

Tijekom liječenja morate održavati dobru higijenu usne šupljine (što uključuje redovito pranje zuba) i redovito odlaziti na kontrolne stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da je pravilno namještena. Ako ste podvrgnuti liječenju zuba ili se morate podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o liječenju zuba i recite svom stomatologu da se liječite lijekom Bondronat.

Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve tegobe s ustima ili zubima, poput rasklimanih zuba, boli ili oticanja, ranica koje ne cijele ili iscjotka, jer bi to mogli biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Atipični prijelomi dugih kostiju kao što je lakatna kost (lat. ulna) ili goljenična kost (lat. tibia) zabilježeni su i u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju Ibandronatom. Ti se prijelomi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, a neki bolesnici prije potpunog prijeloma bedrene kosti osjećaju bol u području frakture.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Bondronat:

- ako ste alergični na druge bisfosfonate
- ako imate visoke ili niske razine vitamina D, kalcija ili drugih minerala
- ako imate problema s bubrezima
- ako imate problema sa srcem i liječnik Vam je preporučio da ograničite dnevni unos tekućine.

U bolesnika koji primaju ibandronatnu kiselinu intravenski prijavljeni su slučajevi ozbiljnih alergijskih reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom.

Ako se pojavi neki od sljedećih simptoma: nedostatak zraka/otežano disanje, osjećaj stezanja u grlu, oticanje jezika, omaglica, osjećaj da ćete izgubiti svijest, crvenilo ili oticanje lica, osip po tijelu, mučnina i povraćanje, morate na to odmah upozoriti svog liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti dio 4.).

Djeca i adolescenti

Bondronat se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Bondronat

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zato što Bondronat može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Bondronat.

Posebno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primete injekcije antibiotika iz skupine aminoglikozida, poput gentamicina. To je važno stoga što i aminoglikozidi i Bondronat mogu smanjiti razine kalcija u krvi.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primati Bondronat ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili ako dojite. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete voziti i raditi sa strojevima jer se očekuje da Bondronat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Želite li voziti, koristiti strojeve ili alate, posavjetujte se najprije sa svojim liječnikom.

Bondronat sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, odnosno zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti Bondronat

Primanje lijeka

- Bondronat će Vam obično dati liječnik ili drugi zdravstveni radnici koji imaju iskustva u liječenju raka
- Primit ćete ga u obliku infuzije u venu.

Za vrijeme liječenja lijekom Bondronat, liječnik će Vam vjerojatno provoditi redovite krvne pretrage kako bi provjerio primete li odgovarajuću dozu lijeka.

Koliko lijeka morate primiti

Količinu lijeka Bondronat koju primete odredit će Vaš liječnik ovisno o Vašoj bolesti.

Ako imate rak dojke koji se proširio na kosti, preporučena doza je 3 bočice (6 mg) svaka 3-4 tjedna, u obliku infuzije u venu, u trajanju od najmanje 15 minuta.

Ako imate povišenu razinu kalcija u krvi uzrokovanu tumorom, tada je preporučena doza jednokratna primjena 1 bočice (2 mg) ili 2 bočice (4 mg), ovisno o težini bolesti. Lijek se daje u obliku infuzije u venu, u trajanju od 2 sata. U slučaju nedovoljnog odgovora ili ponovnog javljanja bolesti, može se razmotriti ponavljanje doze.

Liječnik Vam može prilagoditi dozu i trajanje intravenske infuzije ako imate problema s bubrezima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite medicinskoj sestri ili liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

Rijetke (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 osoba)

- bol u oku i upala oka koji ne prestaju
- novonastala bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponama. To mogu biti rani znakovi mogućeg neuobičajenog prijeloma bedrene kosti.

Vrlo rijetke (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 000 osoba)

- bol ili ranica u ustima ili čeljusti. To mogu biti rani znakovi teških problema čeljusne kosti (nekroze, tj. odumiranja koštanog tkiva).
- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu
- svrbež, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s otežanim disanjem. Moguće je da imate alergijsku reakciju koja može biti opasna po život (vidjeti dio 2.)
- teške kožne nuspojave.

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti na temelju dostupnih podataka)

- napadaj astme.

Ostale moguće nuspojave

Česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba)

- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, tresavicu i drhtanje, osjećaj nelagode, umor, bol u kostima, mišićima i zglobovima. Ovi simptomi obično nestaju unutar nekoliko sati ili dana. Obratite se medicinskoj sestri ili liječniku ako se neki od tih simptoma pojača ili traje dulje od nekoliko dana
- porast tjelesne temperature
- bol u želucu i trbuhu, probavne smetnje, mučnina, povraćanje ili proljev (rijetka stolica)
- snižena razina kalcija i fosfata u krvi
- promjene u laboratorijskim nalazima poput gama-GT ili kreatinina
- problem sa srčanim ritmom zvan "blok grane"
- bol u kostima i mišićima
- glavobolja, omaglica ili osjećaj slabosti
- žeđ, grlobolja, promjene osjeta okusa
- natečene noge ili stopala
- bolovi u zglobovima, artritis ili drugi problemi sa zglobovima
- problemi s paratiroidnom žlijezdom
- modrice
- infekcije
- problem s očima zvan „očna mreža“
- problemi s kožom
- problemi sa zubima.

Manje česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 osoba)

- tresavica ili drhtanje
- preniska tjelesna temperatura (hipotermija)
- stanje koje pogađa krvne žile mozga zvano "cerebrovaskularni poremećaj" (moždani udar ili krvarenje u mozgu)
- problemi sa srcem i cirkulacijom (uključujući lupanje srca, srčani udar, povišeni krvni tlak (hipertenzija) i varikozne vene)
- promjena broja krvnih stanica (anemija)
- visoka razina alkalne fosfataze u krvi
- nakupljanje tekućine i naticanje ("limfni edem")
- nakupljanje tekućine u plućima
- problemi sa želucem kao "gastroenteritis" ili "gastritis"
- žučni kamenci
- poteškoće s mokrenjem, upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- migrena
- bol u živcima, oštećenje korijena živca
- gluhoća
- povećana osjetljivost na zvuk, okus ili dodir ili promjene osjeta mirisa
- otežano gutanje
- vrijed usta, natečene usne ("heilitis"), oralna kandidijaza
- svrbež ili trnci oko usta
- bolovi u zdjelici, vaginalni iscjedak, svrbež ili bol u rodnici
- izraslina na koži zvana "dobročudna novotvorina kože"
- gubitak pamćenja
- poremećaj spavanja, osjećaj tjeskobe, emotivna labilnost ili promjene raspoloženja
- osip kože
- ispadanje kose
- ozljeda ili bol na mjestu injiciranja
- gubitak težine
- bubrežna cista (vrećica puna tekućine u bubregu).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bondronat

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca
- Nakon razrjeđivanja, infuzijska otopina stabilna je 24 sata na temperaturi od 2-8 °C (u hladnjaku)
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina nije bistra ili sadrži čestice.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bondronat sadrži

- Djelatna tvar je ibandronatna kiselina. Jedna bočica sa 2 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 2 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata)
- Drugi sastojci su natrijev klorid, acetatna kiselina, natrijev acetat i voda za injekcije.

Kako Bondronat izgleda i sadržaj pakiranja

Bondronat je bezbojna, bistra otopina. Bondronat je dostupan u pakiranju od 1 bočice (bočica od 2 ml, staklo tipa I, s čepom od bromobutilne gume).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ili

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje: Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

Preporučena doza za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama iznosi 6 mg intravenski svaka 3 - 4 tjedna. Dozu treba davati infuzijom u trajanju od barem 15 minuta.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 i < 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama te s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja, treba slijediti sljedeće preporuke za doziranje:

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza	Volumen infuzije ¹ i vrijeme ²
≥ 50 klirens kreatinina < 80	6 mg (6 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	100 ml tijekom 15 minuta
≥ 30 klirens kreatinina < 50	4 mg (4 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata

¹ 0,9% otopina natrijevog klorida ili 5% otopina glukoze

² Primjenjuje se svaka 3 do 4 tjedna

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s klirensom kreatinina < 50 ml/min.

Doziranje: Liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Bondronat se obično primjenjuje u bolničkim uvjetima. Dozu određuje liječnik uzimajući u obzir sljedeće faktore.

Prije liječenja lijekom Bondronat bolesnika treba odgovarajuće rehidrirati s 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida. U obzir treba uzeti ozbiljnost hiperkalcijemije i vrstu tumora. U većine bolesnika s teškom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom* ≥ 3 mmol/l ili ≥ 12 mg/dl) prikladna je jednokratna doza od 4 mg. U bolesnika s umjerenom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom < 3 mmol/l ili < 12 mg/dl) doza od 2 mg je učinkovita. Najveća doza korištena u kliničkim ispitivanjima iznosila je 6 mg, međutim ova doza nije dovela do daljnjeg poboljšanja učinkovitosti liječenja.

* Koncentracije kalcija u serumu korigiranog albuminom se izračunavaju na sljedeći način:

$$\text{kalcij u serumu korigiran albuminom (mmol/l)} = \text{kalcij u serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

ili

$$\text{kalcij u serumu korigiran albuminom (mg/dl)} = \text{kalcij u serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Da biste kalcij u serumu korigiran albuminom i izražen u mmol/l pretvorili u mg/dl, vrijednost pomnožite sa 4.

U većini slučajeva povišena razina kalcija u serumu može se smanjiti na normalnu razinu unutar 7 dana. Medijan vremena do pojave recidiva (povratka vrijednosti kalcija u serumu na razinu višu od

3 mmol/l) iznosio je 18-19 dana za doze od 2 mg i 4 mg. Za dozu od 6 mg medijan vremena do pojave recidiva iznosio je 26 dana.

Način i put primjene

Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju.

Sadržaj bočice mora se iskoristiti na sljedeći način:

- sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama – treba ga dodati u 100 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 100 ml 5%-tne otopine glukoze i primijeniti infuzijom u trajanju od najmanje 15 minuta. Pogledajte i gornje poglavlje o doziranju u bolesnika s oštećenjem bubrega
- liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora - treba ga dodati u 500 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 500 ml 5%-tne otopine glukoze i primijeniti infuzijom u trajanju od 2 sata.

Napomena:

Da bi se izbjegle potencijalne inkompatibilnosti, Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju smije se miješati samo izotoničnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze. Otopine koje sadrže kalcij ne smiju se miješati s Bondronat koncentratom za otopinu za infuziju.

Razrijeđena otopina namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra otopina, bez čestica.

Preporučuje se da se lijek upotrijebi odmah nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 5. ove upute o lijeku, “Kako čuvati Bondronat”).

Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju . Potreban je oprez kako se Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju ne bi primijenio intraarterijski ili paravenski, jer to može dovesti do oštećenja tkiva.

Učestalost primjene

Za liječenje hiperkalcijemije uzrokovane tumorom, Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju obično se daje kao jednokratna infuzija.

Za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama, infuzija lijeka Bondronat ponavlja se u intervalima od 3 - 4 tjedna.

Trajanje liječenja

Ograničeni broj bolesnika (50 bolesnika) primio je drugu infuziju za hiperkalcijemiju. Ponovljeno liječenje može se razmotriti u slučaju ponavljajuće hiperkalcijemije ili nedovoljne djelotvornosti.

U bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama, infuziju lijeka Bondronat treba primjenjivati svaka 3 - 4 tjedna. U kliničkim ispitivanjima terapija je trajala do 96 tjedana.

Predožiranje

Do sada nije bilo slučajeva akutnog trovanja Bondronat koncentratom za otopinu za infuziju. Budući da je u nekliničkim ispitivanjima pri visokim dozama ustanovljeno da su i bubrezi i jetra ciljni organi za toksičnost, potrebno je pratiti funkcije jetre i bubrega.

Klinički značajnu hipokalcijemiju (vrlo niske razine kalcija u serumu) potrebno je liječiti intravenskom primjenom kalcijevog glukonata.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Bondronat 50 mg filmom obložene tablete ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bondronat i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bondronat
3. Kako uzimati Bondronat
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bondronat
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bondronat i za što se koristi

Bondronat sadrži djelatnu tvar ibandronatnu kiselinu. Ona pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati.

Bondronat se koristi za liječenje odraslih bolesnika i bit će Vam propisan ako imate rak dojke koji se proširio na kosti (što se naziva „koštane metastaze“).

- Pomaže spriječiti prijelome kostiju (frakture)
- Pomaže spriječiti druge poteškoće s kostima koje bi mogle zahtijevati operaciju ili radioterapiju.

Bondronat se može propisati i ako imate povišenu razinu kalcija u krvi uzrokovanu tumorom.

Bondronat djeluje tako da smanjuje gubitak kalcija iz kostiju. To pomaže zaustaviti slabljenje kostiju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Bondronat

Nemojte uzimati Bondronat:

- ako ste alergični na ibandronatnu kiselinu ili neki sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6
- ako imate probleme s jednjakom (ezofagusom), kao što su suženje ili teškoće prilikom gutanja
- ako ne možete stajati ili uspravno sjediti neprekidno barem jedan sat (60 minuta)
- ako imate ili ste ikada imali nisku razinu kalcija u krvi.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, ne smijete uzimati ovaj lijek. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Bondronat.

Upozorenja i mjere opreza

U bolesnika koji su primali Bondronat za liječenje stanja povezanih s rakom nakon njegova stavljanja na tržište, vrlo je rijetko prijavljena nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti u čeljusti). Osteonekroza čeljusti može se razviti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju koje može biti teško liječiti. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, morate poduzeti neke mjere opreza.

Prije nego započnete liječenje obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog radnika):

- ako imate bilo kakvih tegoba s ustima ili zubima, poput lošeg zdravlja zubi ili bolesti desni, ili ako planirate vaditi zub
- ako nemate osiguranu redovitu stomatološku skrb i već dugo niste bili na kontrolnom stomatološkom pregledu
- ako ste pušač (to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ako ste se prethodno liječili bisfosfonatom (koji se koristi za liječenje ili sprječavanje koštanih poremećaja)
- ako uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona)
- ako bolujete od raka.

Vaš liječnik može tražiti da prije početka liječenja lijekom Bondronat obavite stomatološki pregled.

Tijekom liječenja morate održavati dobru higijenu usne šupljine (što uključuje redovito pranje zuba) i redovito odlaziti na kontrolne stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da je pravilno namještena. Ako ste podvrgnuti liječenju zuba ili se morate podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o liječenju zuba i recite svom stomatologu da se liječite lijekom Bondronat.

Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve tegobe s ustima ili zubima, poput rasklimanih zuba, boli ili oticanja, ranica koje ne cijele ili iscjotka, jer bi to mogli biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Atipični prijelomi dugih kostiju kao što je lakatna kost (lat. ulna) ili goljениčna kost (lat. tibia) zabilježeni su i u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju Ibandronatom. Ti se prijelomi javljaju uslijed neznačajne traume ili bez traume, a neki bolesnici prije potpunog prijeloma bedrene kosti osjećaju bol u području frakture.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Bondronat:

- ako ste alergični na druge bisfosfonate
- ako imate problema s gutanjem ili probavom.
- ako imate visoke ili niske razine vitamina D ili drugih minerala
- ako imate problema s bubrezima.

Mogu se javiti iritacija, upala ili vrijed jednjaka/cijevi koja povezuje usta sa želucem (ezofagus), često sa simptomima jake boli u prsima, jake boli nakon gutanja hrane i/ili pića, jake mučnine ili povraćanja, osobito ako ne popijete punu čašu vode i/ili ako legnete unutar jednog sata nakon uzimanja lijeka Bondronat. Ako se ovi simptomi pojave, prekinite uzimati lijek Bondronat i odmah se obratite svom liječniku (vidjeti dijelove 3 i 4).

Djeca i adolescenti

Bondronat se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Bondronat

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zato što Bondronat može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Bondronat.

Posebno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- nadomjesne pripravke kalcija, magnezija, željeza ili aluminija
- acetilsalicilatnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAR) kao što su ibuprofen i naproksen. To je važno stoga što i NSAR i Bondronat mogu uzrokovati nadražaj želuca i crijeva

- injekcije antibiotika iz skupine aminoglikozida, poput gentamicina. To je važno stoga što i aminoglikozidi i Bondronat mogu smanjiti razine kalcija u krvi.

Uzimanje lijekova za smanjenje kiseline u želucu, poput cimetidina i ranitidina, može neznatno povećati učinak lijeka Bondronat.

Bondronat s hranom i pićem

Nemojte uzimati Bondronat s hranom i nikakvim drugim napitkom osim vode jer je Bondronat manje djelotvoran ako se uzima s hranom ili pićem (vidjeti dio 3.).

Uzmite Bondronat najmanje 6 sati nakon što ste posljednji puta nešto pojeli, popili ili uzeli neki drugi lijek ili nadomjesni pripravak (npr. proizvod koji sadrži kalcij (mlijeko), aluminij, magnezij ili željezo), osim vode. Kada uzmete tabletu, pričekajte barem 30 minuta. Nakon toga možete uzeti hranu, piće ili druge lijekove ili nadomjesne pripravke (vidjeti dio 3.).

Trudnoća i dojenje

Ne uzimajte Bondronat ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili ako dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete voziti i raditi sa strojevima jer se očekuje da Bondronat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Želite li voziti, koristiti strojeve ili alate, posavjetujte se najprije sa svojim liječnikom.

Bondronat sadrži laktozu.

Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite ili ne možete probaviti neke šećere (npr. ako patite od nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili imate problema s apsorpcijom glukoze i galaktoze), posavjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Bondronat

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzmite tabletu najmanje 6 sati nakon što ste posljednji puta nešto pojeli, popili ili uzeli neki drugi lijek ili nadomjesni pripravak, osim vode. Ne smijete koristiti vodu s visokom koncentracijom kalcija. Ako ste zabrinuti zbog moguće visoke razine kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda), preporučuje se koristiti vodu u bočicama s niskim udjelom minerala.

Za vrijeme liječenja lijekom Bondronat liječnik će Vam vjerojatno provoditi redovite krvne pretrage kako bi provjerio primete li odgovarajuću dozu lijeka.

Uzimanje ovog lijeka

Važno je da Bondronat uzimate u pravo vrijeme i na pravi način jer može izazvati iritaciju, upalu ili vried jednjaka (ezofagusa).

To možete spriječiti tako da se pridržavate sljedećih uputa:

- Uzmite tabletu ujutro odmah nakon ustajanja, prije uzimanja prvog jutarnjeg obroka, pića, drugih lijekova ili nadomjesnih pripravaka
- Uzmite tabletu lijeka Bondronat samo uz punu čašu vode (oko 200 ml). Ne uzimajte tabletu ni s jednim drugim pićem osim vode
- Progutajte tabletu cijelu. Nemojte žvakati, sisati niti drobiti tabletu. Nemojte dopustiti da vam se tableta otapa u ustima

- Nakon uzimanja tablete pričekajte barem 30 minuta. Nakon toga možete uzeti svoj prvi jutarnji obrok, piće i druge lijekove ili nadomjesne pripravke
- Budite u uspravnom položaju (sjedeći ili stojeći) dok uzimate tabletu te još jedan sat (60 minuta) nakon uzimanja tablete. U suprotnom, dio lijeka vam se može vratiti u jednjak (ezofagus).

Koliko lijeka uzeti

Uobičajena doza lijeka Bondronat je jedna tableta dnevno. Ako imate umjereno teške probleme s bubrezima, liječnik Vam može smanjiti dozu na jednu tabletu svaki drugi dan. Ako imate tešku bolest bubrega, liječnik Vam može smanjiti dozu na jednu tabletu tjedno.

Ako uzmete više lijeka Bondronat nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, obratite se svom liječniku ili odmah idite u bolnicu. Prije nego krenete, popijte punu šalicu mlijeka. Ne izazivajte povraćanje. Nemojte leći.

Ako ste zaboravili uzeti Bondronat

Nemojte uzeti dvostruku dozu da biste nadoknadili dozu koju ste propustili. Ako uzimate jednu tabletu dnevno, preskočite propuštenu dozu. Nakon toga sljedeći dan nastavite kao i obično. Ako uzimate jednu tabletu svaki drugi dan ili jednom tjedno, upitajte liječnika ili ljekarnika za savjet.

Ako prestanete uzimati Bondronat

Uzimajte Bondronat tijekom čitavog razdoblja koje Vam je propisao liječnik jer djeluje samo ako se uzima čitavo vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite medicinskoj sestri ili liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

Česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba):

- mučnina, žgaravica i nelagoda pri gutanju (upala jednjaka).

Manje česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 osoba)

- jaka bol u trbuhu. To može biti znak krvarenja čira u početnom dijelu crijeva (dvanaesniku) ili upale želuca (gastritis).

Rijetke (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 osoba)

- bol u oku i upala oka koji ne prestaju
- novonastala bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponama. To mogu biti rani znakovi mogućeg neuobičajenog prijeloma bedrene kosti.

Vrlo rijetke (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 000 osoba)

- bol ili rana u ustima ili čeljusti. To mogu biti rani znakovi teških problema čeljusne kosti (nekroze, tj. odumiranja koštanog tkiva)
- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu
- svrbež, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s otežanim disanjem. Moguće je da imate alergijsku reakciju koja može biti opasna po život
- teške kožne nuspojave.

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti na temelju dostupnih podataka)

- napadaj astme.

Ostale moguće nuspojave

Česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu, probavne smetnje
- snižena razina kalcija u krvi
- slabost.

Manje česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 osoba)

- bol u prsima
- svrbež ili trnci kože (parestezija)
- simptomi slični gripi, opće loše osjećanje ili bol
- suha usta, čudan okus u ustima ili otežano gutanje
- anemija
- visoke razine ureje i visoke razine hormona paratiroidne žlijezde u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bondronat

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blister pakiranju i kutiji iza oznake „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bondronat sadrži

- Djelatna tvar je ibandronatna kiselina. Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

Drugi sastojci su:

- jezgra tablete: laktoza hidrat, povidon, mikrokristalična celuloza, krosopovidon, stearatna kiselina, koloidni bezvodni silicijev dioksid
- film ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), talk, makrogol 6000.

Kako Bondronat izgleda i sadržaj pakiranja

Bondronat filmom obložene tablete ovalnog su oblika i bijele do bjelkaste boje, a na njima je utisnuto L2/IT. Tablete su dostupne u pakiranju od 28 tableta i 84 tablete. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S
Danska

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Bondronat 6 mg koncentrat za otopinu za infuziju ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bondronat i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Bondronat
3. Kako ćete primati Bondronat
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bondronat
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bondronat i za što se koristi

Bondronat sadrži djelatnu tvar, ibandronatnu kiselinu. Ona pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati.

Bondronat se koristi za liječenje odraslih bolesnika i bit će Vam propisan ako imate rak dojke koji se proširio na kosti (što se naziva „koštane metastaze“).

- Pomaže spriječiti prijelome kostiju (frakture)
- Pomaže spriječiti druge poteškoće s kostima koje bi mogle zahtijevati operaciju ili radioterapiju.

Bondronat se može propisati i ako imate povišenu razinu kalcija u krvi uzrokovanu tumorom.

Bondronat djeluje tako da smanjuje gubitak kalcija iz kostiju. To pomaže zaustaviti slabljenje kostiju.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Bondronat

Nemojte primati Bondronat:

- ako ste alergični na ibandronatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6
- ako imate ili ste ikada imali nisku razinu kalcija u krvi.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, ne smijete primiti ovaj lijek. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije liječenja lijekom Bondronat.

Upozorenja i mjere opreza

U bolesnika koji su primali Bondronat za liječenje stanja povezanih s rakom nakon njegova stavljanja na tržište, vrlo je rijetko prijavljena nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti u čeljusti). Osteonekroza čeljusti može se razviti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju koje može biti teško liječiti. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, morate poduzeti neke mjere opreza.

Prije nego započnete liječenje obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog radnika):

- ako imate bilo kakvih tegoba s ustima ili zubima, poput lošeg zdravlja zubi ili bolesti desni, ili ako planirate vaditi zub
- ako nemate osiguranu redovitu stomatološku skrb i već dugo niste bili na kontrolnom stomatološkom pregledu
- ako ste pušač (to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ako ste se prethodno liječili bisfosfonatom (koji se koristi za liječenje ili sprječavanje koštanih poremećaja)
- ako uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona)
- ako bolujete od raka.

Vaš liječnik može tražiti da prije početka liječenja lijekom Bondronat obavite stomatološki pregled.

Tijekom liječenja morate održavati dobru higijenu usne šupljine (što uključuje redovito pranje zuba) i redovito odlaziti na kontrolne stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da je pravilno namještena. Ako ste podvrgnuti liječenju zuba ili se morate podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o liječenju zuba i recite svom stomatologu da se liječite lijekom Bondronat.

Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve tegobe s ustima ili zubima, poput rasklimanih zuba, boli ili oticanja, ranica koje ne cijele ili iscjetka, jer bi to mogli biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Atipični prijelomi dugih kostiju kao što je lakatna kost (lat. ulna) ili goljenična kost (lat. tibia) zabilježeni su i u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju Ibandronatom. Ti se prijelomi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, a neki bolesnici prije potpunog prijeloma bedrene kosti osjećaju bol u području frakture.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Bondronat:

- ako ste alergični na druge bisfosfonate
- ako imate visoke ili niske razine vitamina D, kalcija ili drugih minerala
- ako imate problema s bubrezima
- ako imate problema sa srcem i liječnik Vam je preporučio da ograničite dnevni unos tekućine.

U bolesnika koji primaju ibandronatnu kiselinu intravenski prijavljeni su slučajevi ozbiljnih alergijskih reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom.

Ako se pojavi neki od sljedećih simptoma: nedostatak zraka/otežano disanje, osjećaj stezanja u grlu, oticanje jezika, omaglica, osjećaj da ćete izgubiti svijest, crvenilo ili oticanje lica, osip po tijelu, mučnina i povraćanje, morate na to odmah upozoriti svog liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti dio 4).

Djeca i adolescenti

Bondronat se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Bondronat

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zato što Bondronat može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Također, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Bondronat.

Posebno, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primete injekcije antibiotika iz skupine aminoglikozida, poput gentamicina. To je važno stoga što i aminoglikozidi i Bondronat mogu smanjiti razine kalcija u krvi.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primati Bondronat ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili ako dojite. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete voziti i raditi sa strojevima jer se očekuje da Bondronat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Želite li voziti, koristiti strojeve ili alate, posavjetujte se najprije sa svojim liječnikom.

Bondronat sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, odnosno zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti Bondronat

Primanje lijeka

- Bondronat će Vam obično dati liječnik ili drugi zdravstveni radnici koji imaju iskustva u liječenju raka
- Primit ćete ga u obliku infuzije u venu.

Za vrijeme liječenja lijekom Bondronat, liječnik će Vam vjerojatno provoditi redovite krvne pretrage kako bi provjerio primete li odgovarajuću dozu lijeka.

Koliko lijeka morate primiti

Količinu lijeka Bondronat koju primete odredit će Vaš liječnik ovisno o Vašoj bolesti.

Ako imate rak dojke koji se proširio na kosti, preporučena doza je 1 bočica (6 mg) svaka 3-4 tjedna, u obliku infuzije u venu, u trajanju od najmanje 15 minuta.

Ako imate povišenu razinu kalcija u krvi uzrokovanu tumorom, tada je preporučena doza jednokratna primjena 2 mg ili 4 mg, ovisno o težini bolesti. Lijek se daje u obliku infuzije u venu, u trajanju od 2 sata. U slučaju nedovoljnog odgovora ili ponovnog javljanja bolesti, može se razmotriti ponavljanje doze.

Liječnik Vam može prilagoditi dozu i trajanje intravenske infuzije ako imate problema s bubrezima.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite medicinskoj sestri ili liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

Rijetke (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 osoba)

- bol u oku i upala oka koji ne prestaju
- novonastala bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponama. To mogu biti rani znakovi mogućeg neuobičajenog prijeloma bedrene kosti.

Vrlo rijetke (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 000 osoba)

- bol ili ranica u ustima ili čeljusti. To mogu biti rani znakovi teških problema čeljusne kosti (nekroze, tj. odumiranja koštanog tkiva)
- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu
- svrbež, oticanje lica, usana, jezika ili grla, s otežanim disanjem. Moguće je da imate alergijsku reakciju koja može biti opasna po život (vidjeti dio 2.)
- teške kožne nuspojave.

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može odrediti na temelju dostupnih podataka)

- napadaj astme.

Ostale moguće nuspojave

Česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba)

- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, tresavicu i drhtanje, osjećaj nelagode, umor, bol u kostima, mišićima i zglobovima. Ovi simptomi obično nestaju unutar nekoliko sati ili dana. Obratite se medicinskoj sestri ili liječniku ako se neki od tih simptoma pojača ili traje dulje od nekoliko dana
- porast tjelesne temperature.
- bol u želucu i trbuhu, probavne smetnje, mučnina, povraćanje ili proljev (rijetka stolica)
- snižena razina kalcija i fosfata u krvi
- promjene u laboratorijskim nalazima poput gama-GT ili kreatinina
- problem sa srčanim ritmom zvan "blok grane"
- bol u kostima i mišićima
- glavobolja, omaglica ili osjećaj slabosti
- žeđ, grlobolja, promjene osjeta okusa
- natečene noge ili stopala
- bolovi u zglobovima, artritis ili drugi problemi sa zglobovima
- problemi s paratiroidnom žlijezdom
- modrice
- infekcije
- problem s očima zvan „očna mreža“
- problemi s kožom
- problemi sa zubima.

Manje česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 osoba)

- tresavica ili drhtanje
- preniska tjelesna temperatura (hipotermija)
- stanje koje pogađa krvne žile mozga zvano "cerebrovaskularni poremećaj" (moždani udar ili krvarenje u mozgu)
- problemi sa srcem i cirkulacijom (uključujući lupanje srca, srčani udar, povišeni krvni tlak (hipertenzija) i varikozne vene)
- promjena broja krvnih stanica (anemija)
- visoka razina alkalne fosfataze u krvi
- nakupljanje tekućine i naticanje ("limfni edem")
- nakupljanje tekućine u plućima
- problemi sa želucom kao "gastroenteritis" ili "gastritis"
- žučni kamenci
- poteškoće s mokrenjem, upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- migrena
- bol u živcima, oštećenje korijena živca
- gluhoća
- povećana osjetljivost na zvuk, okus ili dodir ili promjene osjeta mirisa
- otežano gutanje
- vrijed usta, natečene usne ("heilitis"), oralna kandidijaza
- svrbež ili trnci oko usta
- bolovi u zdjelici, vaginalni iscjedak, svrbež ili bol u rodnici
- izraslina na koži zvana "dobročudna novotvorina kože"
- gubitak pamćenja
- poremećaj spavanja, osjećaj tjeskobe, emotivna labilnost ili promjene raspoloženja
- osip kože
- ispadanje kose
- ozljeda ili bol na mjestu injiciranja
- gubitak težine
- bubrežna cista (vrećica puna tekućine u bubregu).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bondronat

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca
- Nakon razrjeđivanja, infuzijska otopina stabilna je 24 sata na temperaturi od 2-8 °C (u hladnjaku)
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina nije bistra ili sadrži čestice.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bondronat sadrži

- Djelatna tvar je ibandronatna kiselina. Jedna bočica sa 6 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 6 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata)
- Drugi sastojci su natrijev klorid, acetatna kiselina, natrijev acetat i voda za injekcije.

Kako Bondronat izgleda i sadržaj pakiranja

Bondronat je bezbojna, bistra otopina. Bondronat je dostupan u pakiranju od 1, 5 i 10 bočica (bočica od 6 ml, staklo tipa I, s čepom od bromobutilne gume). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ili

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje: Sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama

Preporučena doza za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama iznosi 6 mg intravenski svaka 3 - 4 tjedna. Dozu treba davati infuzijom u trajanju od barem 15 minuta.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 i < 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Za bolesnike s rakom dojke i koštanim metastazama te s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 50 ml/min) ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji se liječe radi sprječavanja koštanih poremećaja, treba slijediti sljedeće preporuke za doziranje:

Klirens kreatinina (ml/min)	Doza	Volumen infuzije ¹ i vrijeme ²
≥ 50 klirens kreatinina < 80	6 mg (6 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	100 ml tijekom 15 minuta
≥ 30 klirens kreatinina < 50	4 mg (4 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata
< 30	2 mg (2 ml koncentrata za otopinu za infuziju)	500 ml tijekom 1 sata

¹ 0,9% otopina natrijevog klorida ili 5% otopina glukoze

² Primjenjuje se svaka 3 do 4 tjedna

Nije provedeno ispitivanje 15-minutne infuzije u bolesnika oboljelih od raka s klirensom kreatinina < 50 ml/min.

Doziranje: Liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora

Bondronat se obično primjenjuje u bolničkim uvjetima. Dozu određuje liječnik uzimajući u obzir sljedeće faktore.

Prije liječenja lijekom Bondronat bolesnika treba odgovarajuće rehidrirati s 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida. U obzir treba uzeti ozbiljnost hiperkalcijemije i vrstu tumora. U većine bolesnika s teškom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom* ≥ 3 mmol/l ili ≥ 12 mg/dl) prikladna je jednokratna doza od 4 mg. U bolesnika s umjerenom hiperkalcijemijom (kalcij u serumu korigiran albuminom < 3 mmol/l ili < 12 mg/dl) doza od 2 mg je učinkovita. Najveća doza korištena u kliničkim ispitivanjima iznosila je 6 mg, međutim ova doza nije dovela do daljnjeg poboljšanja učinkovitosti liječenja.

* Koncentracije kalcija u serumu korigiranog albuminom se izračunavaju na sljedeći način:

$$\text{kalcij u serumu korigiran albuminom (mmol/l)} = \text{kalcij u serumu (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

ili

$$\text{kalcij u serumu korigiran albuminom (mg/dl)} = \text{kalcij u serumu (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Da biste kalcij u serumu korigiran albuminom i izražen u mmol/l pretvorili u mg/dl, vrijednost pomnožite sa 4.

U većini slučajeva povišena razina kalcija u serumu može se smanjiti na normalnu razinu unutar 7 dana. Medijan vremena do pojave recidiva (povratka vrijednosti kalcija u serumu na razinu višu od

3 mmol/l) iznosio je 18-19 dana za doze od 2 mg i 4 mg. Za dozu od 6 mg medijan vremena do pojave recidiva iznosio je 26 dana.

Način i put primjene

Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju.

Sadržaj bočice mora se iskoristiti na sljedeći način:

- sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama – treba ga dodati u 100 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 100 ml 5%-tne otopine glukoze i primijeniti infuzijom u trajanju od najmanje 15 minuta. Pogledajte i gornje poglavlje o doziranju u bolesnika s oštećenjem bubrega
- liječenje hiperkalcijemije nastale zbog tumora - treba ga dodati u 500 ml izotonične otopine natrijevog klorida ili u 500 ml 5%-tne otopine glukoze i primijeniti infuzijom u trajanju od 2 sata.

Napomena:

Da bi se izbjegle potencijalne inkompatibilnosti, Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju smije se miješati samo izotoničnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze. Otopine koje sadrže kalcij ne smiju se miješati s Bondronat koncentratom za otopinu za infuziju.

Razrijeđena otopina namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra otopina, bez čestica.

Preporučuje se da se lijek upotrijebi odmah nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 5. ove upute o lijeku, “Kako čuvati Bondronat”).

Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju treba primijeniti kao intravensku infuziju .

Potreban je oprez kako se Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju ne bi primijenio intraarterijski ili paravenski, jer to može dovesti do oštećenja tkiva.

Učestalost primjene

Za liječenje hiperkalcijemije uzrokovane tumorom, Bondronat koncentrat za otopinu za infuziju obično se daje kao jednokratna infuzija.

Za sprječavanje koštanih poremećaja u bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama, infuzija lijeka Bondronat ponavlja se u intervalima od 3 - 4 tjedna.

Trajanje liječenja

Ograničeni broj bolesnika (50 bolesnika) primilo je drugu infuziju za hiperkalcijemiju.

Ponovljeno liječenje može se razmotriti u slučaju ponavljajuće hiperkalcijemije ili nedovoljne djelotvornosti.

U bolesnika s rakom dojke i koštanim metastazama, infuziju lijeka Bondronat treba primjenjivati svaka 3 - 4 tjedna. U kliničkim ispitivanjima terapija je trajala do 96 tjedana.

Predožiranje

Do sada nije bilo slučajeva akutnog trovanja Bondronat koncentratom za otopinu za infuziju. Budući da je u nekliničkim ispitivanjima pri visokim dozama ustanovljeno da su i bubrezi i jetra ciljni organi za toksičnost, potrebno je pratiti funkcije jetre i bubrega.

Klinički značajnu hipokalcijemiju (vrlo niske razine kalcija u serumu) potrebno je liječiti intravenskom primjenom kalcijevog glukonata.