

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bondronat 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos infúzió készítéséhez való 2 ml koncentrátum 2 mg ibandronsavat (nátrium-monohidrát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bondronat felnőtteknek javasolt:

- A csontrendszert érintő események (patológiás törések, radioterápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődmények) megelőzésére emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő betegeken.
- Metasztázissal járó vagy anélküli, tumor indukálta hypercalcaemia kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Bondronat-tal kezelt betegeknek a betegtájékoztatót és a betegfigyelmeztető kártyát át kell adni.

A Bondronat-tal történő kezelést csak a daganatos betegségek kezelésében járatos orvos kezdheti meg.

Adagolás

A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken

A csontrendszert érintő események megelőzésére emlőtumoros és csontmetasztázisban szenvedő betegek esetében az ajánlott adagolás 6 mg intravénás injekció 3 – 4 hetente. Az infúziót legalább 15 percen keresztül kell beadni.

A rövidebb, vagyis 15 perces infúziós idő csak a normál vesefunkcióval rendelkező vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazható. Nem állnak rendelkezésre adatok a rövidebb infúziós idő alkalmazásáról olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-e 50 ml/min alatt van. Az ennél a betegcsoportnál történő adagolásra és alkalmazásra vonatkozó javaslatokért a gyógyszert elrendelőnek el kell olvasnia a „Vesekárosodott betegek” című (lásd 4.2 pont) részt.

Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése

A Bondronat kezelés előtt a beteget megfelelően rehidrálni kell 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal. Figyelembe kell venni a hypercalcaemia súlyosságát és a tumor típusát. Általában az osteolyticus csontmetasztázisos betegek kisebb dózisokat igényelnek, mint a humorális típusú hypercalcaemiás betegek. A legtöbb súlyos hypercalcaemiás betegnél (albuminnal korrigált szérum kalcium* ≥ 3 mmol/l vagy ≥ 12 mg/dl) 4 mg a megfelelő egyszeri adag. Mérsékelt hypercalcaemiás

betegeknél (az albuminnal korrigált szérumszámú kalcium < 3 mmol/l vagy < 12 mg/dl) 2 mg a hatásos adag. A klinikai vizsgálatokban a legmagasabb adag 6 mg volt, de ez nem eredményezett nagyobb terápiás hatást.

* Megjegyzés az albuminnal korrigált szérumszámú kalciumszint kiszámításához:

$$\begin{aligned} \text{Albuminnal korrigált} &= \text{szérumszámú kalcium (mmol/l)} - \\ \text{szérumszámú kalcium (mmol/l)} & \quad [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8 \\ & \quad \text{Vagy} \\ \text{Albuminnal korrigált} &= \text{szérumszámú kalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \\ \text{szérumszámú kalcium (mg/dl)} & \quad \text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

Az albuminnal korrigált szérumszámú kalcium átszámításakor mmol/l értékről mg/dl-re 4 - gyel kell szorozni.

A legtöbb esetben az emelkedett szérumszámú kalciumszintet 7 napon belül a normál értékre lehet csökkenteni. A visszaesés median ideje (a szérumszámú albuminnal korrigált szérumszámú kalcium újra 3 mmol/l fölé emelkedik) 18 – 19 nap volt a 2 mg-os és 4 mg-os adaggal. A visszaesés median ideje 26 nap volt a 6 mg-os adaggal.

Kiszámú beteg (50 fő) hypercalcaemia miatt egy második infúziót is kapott. Ismételt kezelésre visszatérő hypercalcaemia vagy elégtelen hatás miatt kerülhet sor.

A Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban több, mint 2 órán keresztül adandó.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodott betegek

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodott betegek

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance ≥ 50 és < 80 ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 és < 50 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszeret érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél a következő adagolási javaslatot kell követni (lásd 5.2 pont):

Kreatinin-clearance (ml/min)	Adag	Infúziós térfogat ¹ és infúziós idő ²
≥ 50 kreatinin-clearance < 80	6 mg (6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	100 ml 15 perc alatt
≥ 30 kreatinin-clearance < 50	4 mg (4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	500 ml 1 óra alatt
< 30	2 mg (2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	500 ml 1 óra alatt

¹ 0,9%-os nátrium-klorid oldat vagy 5%-os glükóz oldat

² Beadás 3 - 4 hetente

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 50 ml/min alatt volt.

Időskorú betegcsoport (65 év felett)

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A Bondronat biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

Az injekciós üveg tartalmát az alábbiak szerint kell felhasználni:

- A csontrendszeret érintő események megelőzése – 100 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz, vagy 100 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és legalább 15 percen keresztül infundálni. A vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozóan lásd még a fenti adagolás fejezetet is.
- Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése - 500 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz vagy 500 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni és több, mint 2 órán keresztül kell infundálni.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldat használható.

A Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban adandó.

Figyelni kell arra, hogy a Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz biztosan ne kerüljön beadásra intraarteriálisan vagy paravénásan, mivel ez szövetskárosodáshoz vezethet.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Hypocalcaemia

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csont- és ásványianyag-metabolizmus zavarban szenvedő betegek

Metasztázisos csontbetegségek esetén a Bondronat terápia megkezdése előtt a hypocalcaemiát és a csont- és ásványianyag-metabolizmus egyéb zavarait hatásosan kezelni kell.

Fontos, hogy a betegek kalcium és D-vitamin bevitele megfelelő legyen. Amennyiben a táplálékkal bevitt kalcium és/vagy D-vitamin mennyisége nem elegendő, ezek pótlásáról gondoskodni kell.

Anafilaxiás reakció/sokk

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek

A Bondronat intravénás injekció beadásakor a megfelelő orvosi és technikai feltételeknek rendelkezésre kell állniuk. Ha anafilaxiás vagy más súlyos túlérzékenységi/allergiás reakció jelentkezik, azonnal abba kell hagyni az injekció beadását, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Állkapocs oszteonekrózis

Az onkológiai indikációkban Bondronat-tal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán az állkapocs oszteonekrózist (ONJ) jelentették (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben.

Azoknál a betegeknél, akiknél kísérő kockázati tényezők állnak fenn, a Bondronat-kezelés előtt fogászati vizsgálat és preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat értékelés javasolt.

Egy betegnél az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának mérlegelésekor az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni:

- A gyógyszer csontreszorpciót gátló potenciálját (magasabb a kockázat az igen potens vegyületeknél), az alkalmazás módját (magasabb a kockázat a parenteralis alkalmazás esetén), valamint a csontreszorpciót okozó kezelés kumulatív dózisének
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a fej és a nyak sugárkezelése
- Rossz szájhigiénia, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások.

Minden beteget megfelelő szájjápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a Bondronat-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a mozgó fogat, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad elvégezni, és kerülni kell a Bondronat-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél az állkapocs oszteonekrózisa alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs oszteonekrózis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A Bondronat-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot rendeződik, és lehetőség szerint az együttjáró kockázati tényezők mérséklődnek.

Külső hallójárat oszteonekrózis

Biszfoszfónátok alkalmazásakor a külső hallójárat oszteonekrózisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfónátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfónát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részéig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfónáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak.

Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfónát-kezelés felfüggesztését.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfónát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femur-törés fennáll-e (lásd 4.8 pont).

Egyéb hosszú csontok atípusos törései

Az egyéb hosszú csontok, mint az ulna és a tibia atípusos töréseiről számoltak be olyan betegeknél, akik hosszantartó kezelést kaptak. Ahogy az atípusos femur-törés esetében, ezek a törések is minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a törés bekövetkezése előtt prodromális fájdalmat észlel. Az ulna-törés eseteiben ez összefüggésbe hozható a járást segítő eszközök hosszú távú használatával járó ismétlődő terheléssel (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodott betegek

A klinikai vizsgálatokban tartós Bondronat kezelés során a veseműködés romlására semmi jel nem utalt. Ugyanakkor az egyes betegek klinikai értékelése alapján javasolt a vesefunkció, a szérum kalcium, foszfát és magnézium monitorozása Bondronat kezelés esetén (lásd 4.2 pont).

Májkárosodott betegek

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknek adagolási javaslat nem adható, mivel klinikai tapasztalatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

Szívelégtelenségben szenvedő betegek

Szívelégtelenség veszélye esetén a túlzott hidratálást kerülni kell.

Egyéb biszfoszfónátokra ismertén túlérzékeny betegek

Elővigyázatosan kell eljárni olyan betegeknél, akik ismertén túlérzékenyek egyéb biszfoszfónátokra.

Ismert hatású segédanyagok

A Bondronat lényegében nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölsönhatás fennállása nem valószínű, mert az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban (lásd 5.2 pont). Az ibandronsav csak a vesén keresztül ürül, biotranszformáció nem történik.

Óvatosan kell eljárni, ha a biszfoszfónátokat aminoglikozidokkal adják együtt, mert mindkét anyag tartósan csökkenti a szérum kalcium szintet. Azt is ellenőrizni kell, hogy fennáll-e egyidejű hypomagnesaemia.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az ibandronsav tekintetében. A patkányokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Bondronat nem adható terhesség esetén.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ibandronsav kiválasztódik-e az anyatejbe. Laktáló patkányokon kis mennyiségű ibandronsavat mutattak ki az anyatejben intravénás adagolás után. A Bondronat nem adható szoptatás esetén.

Termékenység

Nincs az ibandronsav hatásaira vonatkozó humán adat. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át alkalmazott ibandronsav csökkentette a fertilitást. Patkányokon végzett vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav nagy napi dózisoknál csökkentette a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságok, valamint a jelentett mellékhatások alapján a Bondronat várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb, jelentett mellékhatások az anafilaxiás reakció/sokk, atípusos femur-törések, állkapocs oszteonekrózis és szemgyulladás (lásd a Kiemelt mellékhatások leírása című bekezdést és a 4.4 pontot).

Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése leggyakrabban a testhőmérséklet emelkedésével társul. A szérumszint normál tartomány alá történő csökkenését ritkán jelentik (hypocalcaemia). A legtöbb esetben nincs szükség specifikus kezelésre, a tünetek néhány óra/nap alatt megszűnnek. Emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő betegeknél a csontrendszert érintő események megelőző kezelése leggyakrabban asthenia-val társul, amelyet testhőmérséklet emelkedés és fejfájás követ.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 1. táblázat tartalmazza a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokat és III.fázisú pivotál vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat (Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése: 311 beteget 2 mg-os vagy 4 mg-os Bondronat-tal kezelve; A csontrendszert érintő események megelőzése emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő betegeken: 152 beteg 6 mg-os Bondronat-tal kezelve).

A mellékhatások MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategória szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Intravénás Bondronat-kezelés során előforduló mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés	Cystitis, vaginitis, orális candidiasis			
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok		Jóindulatú bőrdaganat			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia, vérvéltérés			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Túlérzékenység †, bronchospasm †, angioedema †, anafilaxiás reakció/sokk †**	Az asthma súlyosbodása
Endokrin betegségek és tünetek	Parathyroid betegség				
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypo-kalcaemia**	Hypophosphataemia			
Pszichiátriai kórképek		Alvászavar, szorongás, affekt labilitás			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás, szédülés, dysgeusia (ízérzés zavara)	Cerebrovasculáris zavar, ideggyök lézió, amnézia, migrén, neuralgia, hypertonia, hyperaesthesia, szájkörüli paraesthesia, parosmia			
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Cataracta		Szemgyulladás †*		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Süketség			

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tawara-szár blokk	Myocardialis ischaemia, cardiovascularis zavar, palpitáció			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngitis	Tüdőödéma, stridor			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányás, dyspepsia, emésztőrendszeri fájdalom, fogbetegség	Gastroenteritis, gastritis, szájüregi fekélyek, dysphagia, cheilitis			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Cholelithiasis			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrbetegség, ecchymosis	Kiütés, alopecia		Stevens-Johnson szindróma†, Erythema Multiforme†, Dermatitis bullosus†	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Osteoarthritis, izomfájdalom, ízületi fájdalom, ízületi betegség, csontfájdalom		Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések†	Állkapocs oszteonekrózis† ** A külső hallójárat oszteonekrózisa (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) †	Egyéb hosszú csontok atípusos törései a femur-törésen kívül
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Vizelet retenció, renális cysta			
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Kismedencei fájdalom,			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz, influenzaszerű betegség**, perifériás oedema, asthenia, szomjúság	Hypothermia			

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gamma-GT emelkedés, kreatinin emelkedés	Alkalikus foszfatáz aktivitás fokozódás a vérben, súlycsökkenés			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Sérülés, fájdalom az injekció beadásának helyén			

**További információt lásd alább

† A forgalomba hozatalt követően azonosították

Kiemelt mellékhatások leírása

Hypokalcaemia

A csökkent renalis kalciumürítés gyakran jár együtt a szérum foszfátszint csökkenésével, de ez nem igényel terápiás beavatkozást. A szérum kalciumszint hypokalcaemiás értékeket is elérhet.

Influenzaszerű betegség

Influenzaszerű tünetek mint láz, hidegrázás, csont és/vagy izomfájdalom előfordult. A legtöbb esetben nem volt szükség specifikus kezelésre, a tünetek néhány óra vagy nap alatt megszűntek.

Állkapocs oszteonekrózis

Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük ibandronsavval kezeltek, az állkapocs oszteonekrózisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Az ibandronsav forgalomba hozatalát követően állkapocs oszteonekrózis esetekről számoltak be.

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis törései

Bár patofiziológiai háttere tisztázatlan, epidemiológiai tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy a femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek kockázata növekszik a postmenopausás osteoporosis biszfoszfonáttal való hosszantartó kezelésénél, különösen a három vagy öt évnél hosszabb alkalmazás esetén. A hosszú csont atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek abszolút rizikója (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) nagyon alacsony marad.

Szemgyulladás

A szem gyulladáshoz vezető megbetegedéseit, úgy mint uveitist, episcleritist és scleritist jelentettek az ibandronsavval összefüggésben. Néhány esetben ezek az események nem múltak el addig, amíg a biszfoszfonát-kezelést le nem állították.

Anafilaxiás reakció/sokk

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Ezidáig nem fordult elő akut mérgezés Bondronat infúzióval. Minthogy a nagy dózissal végzett preklinikai toxikológiai vizsgálatokban mind a vese mind a máj célszervnek bizonyult, a vese- és a májfunkciót ellenőrizni kell. A klinikailag jelentős hypocalcaemiát intravénás kalcium-glükonát adással korrigálni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csonbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonát, ATC kód: M05BA06.

Az ibandronsav a specifikusan a csontra ható biszfoszfonát vegyületcsoportba tartozik. A csontokra gyakorolt szelektív hatásuk azon alapul, hogy a biszfoszfonátok nagyfokú affinitást mutatnak a csontot alkotó ásványokhoz. Gátolják az osteoclastok aktivitását, de ennek pontos mechanizmusa még nem ismert.

In vivo, az ibandronsav megelőzi a kísérletesen előidézett csontleépülést, mely kiváltható a gonád funkciók megszűnésével, retinoidokkal, tumorokkal vagy tumor kivonatokkal. Az endogén csontreszorpció gátlását igazolták a ⁴⁵Ca-mal végzett kinetikai vizsgálatokkal és a csontvázba előzőleg beépített radioaktív tetraciklin felszabadulásával.

A farmakológiailag hatásos dózisoknál jóval nagyobb dózisokban az ibandronsavnak nem volt semmiféle hatása a csont mineralizációra.

A rosszindulatú betegségek által kiváltott csontreszorpcióra jellemző, hogy a reszorpció túlzott mértékű, melyet nem egyenlít ki megfelelő csontképződés. Az ibandronsav szelektíven gátolja az osteoclast aktivitást így csökkenti a csontreszorpciót és ezáltal csökkenti a malignus betegségek csontrendszeri szövődményeit.

Klinikai vizsgálatok a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésére

A tumor indukálta hypercalcaemia kezelése céljából végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az ibandronsav gátló hatása a tumor indukálta osteolysisre, és specifikusan a tumor indukálta hypercalcaemiára a szérumban kalcium csökkentésével és a vizelettel történő kalciumürítés csökkentésével jellemezhető.

Terápiás dózistartományban a következő válaszarányokat és konfidencia intervallumokat észlelték a klinikai vizsgálatokban olyan betegeknél, akiknek az albuminnal korrigált szérumban kalcium alapértéke $\geq 3,0$ mmol/l volt megfelelő rehidráció után.

Ibandronsav adag	Választ adó betegek %-a	90%-os konfidencia intervallum
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Ezeknél a betegeknél, ezekkel a dózisokkal a normocalcaemia eléréséhez szükséges median időtartam 4 – 7 nap volt. A visszaesésig eltelt median időtartam (az albuminnal korrigált szérumban kalcium újra 3,0 mmol/l fölé emelkedik) 18 - 26 nap volt.

A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken

Az emlőtumoros és csontmetasztázisban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a csont osteolysist gátló hatás dózisfüggő, amit a csontreszorpció markerei jeleznek, valamint dózisfüggő a csontrendszeri történésekre kifejtett hatás is.

A csontrendszeri történések gátlását egy randomizált, placebo-kontrollált, III fázisú vizsgálatban értékelték, melyben emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeket kezeltek 6 mg intravénás Bondronat infúzióval 96 hétig. Az emlőtumoros betegek, akik csontmetasztázisát radiológiailag igazolták, vagy placebo kezelést kaptak (158 beteg) vagy 6 mg Bondronat-ot (154 beteg). Ennek a vizsgálatnak az eredményeit foglaljuk össze az alábbiakban.

Primer hatékonysági végpontok

A vizsgálatok primer végpontja a skeletális morbiditási periódus arány (SMPR) volt. Ez összetett végpont, mely a következő csontrendszerrel kapcsolatos történéseket (SRE-k) foglalta magába mint szubkomponenseket:

- csont radioterápia, a fraktúrák/fenyegető fraktúrák kezelésére
- a fraktúrák műtéti kezelése
- vertebrális fraktúrák
- nem-vertebrális fraktúrák

Az SMPR analízist az idő függvényében végezték, és az egy vagy több eseményt, mely egyetlen 12 hetes periódus alatt következett be potenciálisan a betegséggel kapcsolatosnak tekintették. Ezért, ha több esemény következett be egy 12 hetes periódus alatt, azt csak egynek számolták az analízis szempontjából. A vizsgálatból származó adatok alapján a 6 mg intravénás Bondronat szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint a placebo az SRE-k csökkentésében SMPR-rel mérve ($p = 0,004$). Az SRE-k száma ugyancsak szignifikánsan csökkent 6 mg Bondronat hatására, és az SRE kockázata 40%-kal csökkent a placebohoz hasonlítva (relatív rizikó 0,6, $p = 0,003$) A hatékonysági eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat Hatékonysági eredmények (csontmetasztázisos emlőtumoros betegeken)

	A csontrendszert érintő összes esemény (SRE-k)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-érték
SMPR (per betegév)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Események száma (betegenként)	3,64	2,65	$p = 0,025$
SRE relatív rizikó	-	0,60	$p = 0,003$

Szekunder hatékonysági végpontok

A csontfájdalom pontszámaiban statisztikailag szignifikáns javulás történt az intravénásan adott 6 mg Bondronat kezelés hatására placebohoz viszonyítva. A fájdalom csökkenése tartósan az alapérték alatt maradt az egész vizsgálat folyamán, és szignifikánsan kevesebb fájdalomcsillapítót fogyasztottak a betegek a placebo kezeléshez hasonlítva. Az életminőségben szignifikánsan kisebb romlás következett be a Bondronat-tal kezelt csoportban a placebo csoporthoz hasonlítva. A szekunder hatékonysági eredményeket táblázatosan foglalja össze a 3. táblázat.

3. táblázat Szekunder hatékonysági eredmények (csontmetasztázisos emlőtumoros betegekben)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-érték
Csontfájdalom*	0,21	-0,28	p < 0,001
Analgetikum fogyasztás*	0,90	0,51	p = 0,083
Életminőség*	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Átlagos változás az alapértékhez képest az utolsó értékelésig

A Bondronat-tal kezelt betegekben a csontreszorpció markerei (piridinolin és deoxipiridinolin) jelentős mértékben csökkentek a vizeletben, mely statisztikailag szignifikáns volt a placebo csoporthoz képest.

Egy 130 metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegen végzett vizsgálatban az 1 óra vagy a 15 perc alatt beadott Bondronat infúzió biztonságosságát hasonlították össze. Nem figyeltek meg különbségeket a veseműködés jellemzőiben. Az ibandronsav általános mellékhatásprofilja a 15 perces infúzió után hasonló volt a hosszabb infúziós idők után észlelt, ismert biztonságossági profilhoz, és nem merültek fel újabb biztonságossági problémák a 15 perces infúzió alkalmazása során.

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknek, akik kreatinin-clearance-e 50 ml/min alatt volt.

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.2 pont)

A Bondronat biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ibandronsav 2, 4 és 6 mg-os adagjainak 2 órás időtartamú infúziós beadása után a farmakokinetikai paraméterek dózis arányosak voltak.

Eloszlás

A kezdeti szisztémás megjelenés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csontokhoz, vagy ürül a vizeletbe. Emberen a valóságos terminális megoszlási térfogat legalább 90 l és a dózis csontot elérő mennyisége a számítások szerint a keringő adag 40 - 50%-a. Terápiás koncentrációban a humán plazmában a fehérjekötődés kb. 87%, és így a kiszorítás miatti más gyógyszerekkel való kölcsönhatás nem valószínű.

Biotranszformáció

Sem állaton, sem emberen nem igazolták, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

Elimináció

A megfigyelt valóságos felezési idők tartománya széles, és a dózistól, valamint a meghatározási módszer érzékenységétől függ, a valóságos terminális felezési idő általában 10 - 60 óra. A kezdeti plazmaszintek azonban gyorsan csökkennek, a csúcserték 10%-át 3 ill. 8 órán belül érte el, intravénás ill. orális adás után. Metasztázisos csontbetegeknek az ibandronsavat intravénásan, 4 hetente egyszer, 48 héten keresztül adagolva szisztémás akkumulációt nem figyeltek meg.

Az ibandronsav összclearance-e alacsony, az átlagos értékek 84 - 160 ml/min között vannak. A vese clearance (kb. 60 ml/min egészséges postmenopausás nőknél) az összclearance 50 - 60%-áért felelős és kapcsolatban van a kreatinin clearance-szel. A valóságos össz és renális clearance közötti különbség felel meg a csont által felvett mennyiségnek.

Úgy látszik, hogy a szekretoros út nem tartalmaz olyan ismert savas vagy bázikus transzportrendszereket, amelyek más hatóanyagok kiürülésében vesznek részt. Továbbá, az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban.

Farmakokinetika különleges populáción

Nem

Az ibandronsav biológiai hasznosíthatósága és farmakokinetikája nőknél és férfiakon hasonló.

Rassz

Az ibandronsav megoszlásában nem találtak etnikai különbséget ázsiaiak és kaukázusiak között. Nagyon kevés adat van afrikai származású betegeken.

Vesekárosodott betegek

Az ibandronsav expozíció különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél összefügg a kreatinin-clearance-szel. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (átlagos becsült kreatinin-clearance = 21,2 ml/perc), a dózis függvényében mért AUC_{0-24} átlaga 110%-kal emelkedett az egészséges önkéntesekhez hasonlítva. A WP18551 klinikai farmakológiai vizsgálatban egyszeri 6 mg-os adag intravénás beadása után (15 perces infúzió) az AUC_{0-24} átlaga 14%-kal emelkedett enyhe (átlagos becsült kreatinin-clearance = 68,1 ml/min) illetve 86%-kal közepes (átlagos becsült kreatinin-clearance = 41,2 ml/min) vesekárosodás esetén, egészséges önkéntesekhez hasonlítva (átlagos becsült kreatinin-clearance = 120 ml/min). Az átlagos C_{max} nem emelkedett enyhe vesekárosodásban, de 12%-kal emelkedett közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance ≥ 50 és < 80 ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 és < 50 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszert érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél dózismódosítás javasolt (lásd 4.2 pont).

Májkárosodott betegek (lásd 4.2 pont)

Nincsenek májkárosodott betegeken nyert ibandronsavra vonatkozó farmakokinetikai adatok. Az ibandronsav eliminációjában a máj szerepe nem jelentős mivel az ibandronsav nem metabolizálódik, hanem vagy kiürül a vesén keresztül, vagy bekerül a csontba. Ezért májkárosodás esetén az adagolást nem kell módosítani. Minthogy az ibandronsav fehérjekötődése kb. 87% terápiás koncentrációknál, nem valószínű, hogy a súlyos májkárosodással együttjáró hypoproteinaemia a szabad plazmakoncentráció klinikailag szignifikáns növekedéséhez vezet.

Idős betegek (lásd 4.2 pont)

Egy multivariációs analízisben a kor nem volt független faktor egyik vizsgált farmakokinetikai paraméter esetében sem. Minthogy a vesefunkció a korrallal csökken, ez az egyetlen faktor melyet figyelembe kell venni (lásd a vesekárosodás bekezdést).

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.1 pont)

A Bondronat alkalmazásáról 18 évesnél fiatalabb betegeknél nincs adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ártalmas hatásokat nem klinikai vizsgálatokban csak a maximális humán expozíció többszörösének megfelelő mennyiségek esetén észleltek. Ezeknek a hatásoknak a klinikai alkalmazás szempontjából nincs jelentősége. A többi bizsfoszfónathoz hasonlóan a vese volt a szisztémás toxicitás elsődleges célszerve.

Mutagenitás/Karcinogenitás:

Nem figyeltek meg karcinogén hatásra utaló jeleket, a genotoxicitási vizsgálatokban az ibandronsav nem mutatott genetikai aktivitást.

Reprodukciós toxicitás:

Direkt foetalis toxicitást vagy teratogén hatást nem figyeltek meg intravénás ibandronsav kezelés után patkányon és nyúlón. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás fertilitásra gyakorolt hatásai közé tartozott a preimplantációs vetélés gyakoriságának növekedése 1 mg/kg/nap vagy annál magasabb adagoknál. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban az ibandronsav által kiváltott mellékhatások az ezzel a gyógyszer-csoporttal (biszfoszfonátok) várható mellékhatások voltak. Ezek patkányon a következők: kevesebb implantációs hely, a természetes szülési folyamat megzavarása (dystocia), a visceralis változások számának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma), és fogelváltozások az F1 utódokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Ecetsav (99%)
Nátrium-acetát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A lehetséges inkompatibilitásokat elkerülendő a Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz csak izotóniás nátrium-klorid oldattal, vagy 5%-os glükóz oldattal hígítható.

A Bondronat nem keverhető kalcium tartalmú oldatokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év
Az infúziós oldat elkészítése után: 24 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel az elkészítést megelőzően.
Az elkészítése után: Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Mikrobiológiai megfontolásból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és ez 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten való tárolásnál 24 óránál nem lehet hosszabb, kivéve, ha az infúziós oldatot ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között készítették.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Bondronat csomagolása: 1 injekciós üveg dobozonként (I típusú üvegből készült 2 ml-es injekciós üveg brómbutil gumidugóval).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A gyógyszerek környezetbe történő kibocsátását minimalizálni kell.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/96/012/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. június 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. június 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bondronat 50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg ibandronsav filmtablettánként (nátrium-monohidrát formájában).

Ismert hatású segédanyagok:

88,1 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Fehér, vagy csaknem fehér, hosszúkás filmtabletta, az egyik oldalon „L2”, a másik oldalon „IT” mélynyomású jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bondronat-ot felnőtteknél alkalmazzák a csontrendszert érintő események (patológiás törések, radioterápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődmények) megelőzésére emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő betegeken.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Bondronat-tal történő kezelést csak a daganatos betegségek kezelésében járatos orvos kezdheti meg.

Adagolás

A szokásos adag naponta egyszer egy 50 mg-os filmtabletta.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodott betegek

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodott betegek

Nem szükséges az adagolás módosítása enyhe vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance ≥ 50 és < 80 ml/perc).

Közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 és < 50 ml/perc) szenvedő betegeknél a dózist ajánlott másnaponta egy 50 mg-os filmtablettára módosítani (lásd 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél az ajánlott adag egy 50 mg-os filmtabletta hetente egyszer. Lásd a fenti adagolási előírást.

Időskorú betegcsoport (65 év felett)

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A Bondronat biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Bondronat tablettát egy éjszakán át tartó éhezés után (legalább 6 óra) a napi első étkezés vagy italfogyasztás előtt kell bevenni. A Bondronat tablettá bevétele előtt más gyógyszereket és táplálékkiegészítőket (a kalciumot is beleértve) sem szabad bevenni. A tablettá bevétele után még legalább 30 percig nem szabad táplálkozni. Vízet bármikor szabad fogyasztani a Bondronat kezelés során (lásd 4.5 pont). Nem szabad magas kalcium tartalmú vízzel bevenni. Amennyiben felmerül, hogy a csapvízben nagy mennyiségű kalcium van (kemény víz), akkor javasolt alacsony ásványianyag tartalmú palackozott vizet használni.

- A tablettát egészben kell lenyelni egy egész pohár vízzel (180 – 240 ml), a betegnek egyenesen kell ülnie vagy állnia a tablettá bevételekor.
- A beteg a Bondronat bevétele után 60 percig nem feket le.
- A tablettát nem szabad elrágni, elszopogatni vagy összetörni, mert oropharyngealis kifelélyesedést okozhat.
- A Bondronat filmtablettát kizárólag vízzel szabad bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- Az ibandronsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Hypocalcaemia
- Olyan oesophagus rendellenességek, amelyek késleltetik az oesophagus ürülését, például szűkület vagy achalasia
- A beteg nem képes legalább 60 percig egyenesen ülni vagy állni

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csont-, és ásványianyag-metabolizmus zavarban szenvedő betegek

A Bondronat terápia megkezdése előtt a hypocalcaemiát és más csont-, és ásványianyag-metabolizmus zavart hatékonyan kezelni kell. Fontos, hogy a betegek kalcium és D-vitamin bevétele megfelelő legyen. Amennyiben a táplálékkal bevitt kalcium és/vagy D-vitamin mennyisége nem elegendő, ezek pótlásáról gondoskodni kell.

Gastrointestinalis irritáció

Az orálisan adagolt biszfoszfonátok a tápcsatorna felső részén lévő nyálkahártya lokális irritációját idézhetik elő. A lehetséges irritációs hatások és az alapbetegség esetleges súlyosbodásának veszélye miatt óvatosan kell eljárni, ha a Bondronat-ot olyan betegeknek adják, akik a tápcsatorna felső részének aktív betegségében szenvednek (pl. ismert Barrett-oesophagus, dysphagia, egyéb nyelőcsőbetegségek, gastritis, duodenitis vagy fekély).

Orális biszfoszfonát-kezelés alatt álló betegeknél jelentettek olyan mellékhatásokat, mint az oesophagitis, nyelőcsőfekély vagy nyelőcső-erosio, melyek néhány esetben súlyosak voltak és hospitalizációt tettek szükségessé, illetve ritkán vérzéssel jártak vagy azokat nyelőcsőszűkület, illetve perforatio követte. A súlyos oesophagealis mellékhatások kockázata magasabbnak tűnik olyan betegeknél, akik nem az adagolási útmutatásoknak megfelelően járnak el, és/vagy akik az oesophagus irritációra utaló tünetek kialakulása után is folytatják az orális biszfoszfonátok szedését. A betegeknél

különös figyelmet kell fordítaniuk és képesnek kell lenniük az adagolási útmutatások betartására (lásd 4.2 pont).

Az orvosnak gondosan figyelnie kell az oesophagealis reakció okozta lehetséges panaszokat vagy tüneteket és a beteget figyelmeztetnie kell arra, hogy hagyja abba a Bondronat szedését és forduljon orvoshoz, ha dysphagia, nyelési fájdalom, retrosternális fájdalom vagy újonnan jelentkező vagy súlyosbodó gyomorégés jelentkezik nála.

Bár a kontrollos klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg magasabb kockázatot, post-marketing jelentésekben beszámoltak az orális biszfoszfonátok alkalmazásakor jelentkező gyomor- és nyombélfekélyekről, melyek néhány esetben súlyosak voltak és szövődményekkel jártak.

Acetilszalicilsav és az NSAID-ok

Mint ahogy az acetilszalicilsav, a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok) és a biszfoszfonátok gastrointestinalis irritációt okoznak, együttadásuk során óvatosság szükséges.

Állkapocs oszteonekrózis

Az onkológiai indikációkban Bondronat-tal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán az állkapocs oszteonekrózist (ONJ) jelentették (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben.

Azoknál a betegeknél, akiknél kísérő kockázati tényezők állnak fenn, a Bondronat-kezelés előtt fogászati vizsgálat és preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat értékelés javasolt.

Egy betegnél az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának mérlegelésekor az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni:

- A gyógyszer csontreszorpciót gátló potenciálját (magasabb a kockázat az igen potens vegyületeknél), az alkalmazás módját (magasabb a kockázat a parenteralis alkalmazás esetén), valamint a csontreszorpciót okozó kezelés kumulatív dózist
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a fej és a nyak sugárkezelése
- Rossz szájhygiéna, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a Bondronat-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a mozgó fogat, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad elvégezni, és kerülni kell a Bondronat-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknél a kezelési tervét, akiknél az állkapocs oszteonekrózisa alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs oszteonekrózis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A Bondronat-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot rendeződik, és lehetőség szerint az együttjáró kockázati tényezők mérséklődnek.

Külső hallójárat oszteonekrózis

Biszfoszfonátok alkalmazásakor a külső hallójárat oszteonekrózist jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknek, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfonáttal kezelt betegeknek, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak.

Azoknál a betegeknek, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfonát-kezelés felfüggesztését.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfonát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femur-törés fennáll-e (lásd 4.8 pont).

Egyéb hosszú csontok atípusos törései

Az egyéb hosszú csontok, mint az ulna és a tibia atípusos töréseiről számoltak be olyan betegeknek, akik hosszantartó kezelést kaptak. Ahogy az atípusos femur-törés esetében, ezek a törések is minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a törés bekövetkezése előtt prodromális fájdalmat észlel. Az ulna-törés eseteiben ez összefüggésbe hozható a járást segítő eszközök hosszú távú használatával járó ismétlődő terheléssel (lásd 4.8 pont).

Vesefunkció

A klinikai vizsgálatokban nem találtak bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a tartós Bondronat-kezelés hatására romlott a vesefunkció. Ugyanakkor a betegek egyéni klinikai értékelése alapján, javasolt a vesefunkció, a szérum kalcium-, foszfát- és magnéziumszint monitorozása a Bondronat-tal kezelt betegeknek.

Ritka, örökletes betegségek

A Bondronat filmtabletta laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Egyéb biszfoszfonátokra ismertén túlérzékeny betegek

Elővigyázatosan kell eljárni olyan betegeknek, akik ismertén túlérzékenyek egyéb biszfoszfonátokra.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszer-étel kölcsönhatások

Azok a termékek, melyek kalciumot, vagy más többértékű kationt (pl. alumínium, magnézium, vas) tartalmaznak, beleértve a tejet és az ételeket is, valószínű, hogy befolyásolják a Bondronat tablettá felszívódását. Ezért az ilyen termékeket, beleértve az ételeket is, csak legalább 30 perccel a Bondronat bevétele után szabad fogyasztani.

A biológiai hasznosíthatóság kb. 75%-kal csökken, ha a Bondronat tablettát standard étkezés után 2 órával veszik be. Ezért javasolják, hogy a betegek a Bondronat tablettát egy egész éjszakai éhezés után (legalább 6 óra) vegyék be, és az éhezést még legalább 30 percig folytassák a gyógyszer bevétele után (lásd 4.2 pont).

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel

Metabolikus kölcsönhatás fennállása nem valószínű, mert az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban (lásd 5.2 pont). Az ibandronsav csak a vesén keresztül ürül, biotranszformáció nem történik.

H₂-antagonista vagy más gyógyszerek, melyek növelik a gyomor pH-ját

Egészséges férfi önkénteseken és postmenopausás nőknél az intravénásan adott ranitidin az ibandronsav biológiai hasznosíthatóságát kb. 20%-kal növelte (ez az ibandronsav biológiai hasznosíthatóságának normál variabilitásán belül van), valószínűleg a gyomor savasságának csökkentése révén. Adagolás módosítás azonban nem szükséges, ha a Bondronat tablettát H₂-antagonistákkal, vagy más olyan gyógyszerekkel adják együtt, melyek növelik a gyomor pH-ját.

Acetilszalícilsav és az NSAID-ok

Minthogy az acetilszalícilsav, a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok) és a biszfoszfonátok gastrointestinalis irritációt okoznak, együttadásuk során óvatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Aminoglikozidok

Óvatosan kell eljárni, ha biszfoszfonátokat aminoglikozidokkal adnak együtt, mert mindkét anyag hosszú időre csökkenti a szérumban a kalcium szintjét. Figyelni kell arra is, hogy nem áll-e fenn esetleg egyidejű hypomagnesaemia.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az ibandronsav tekintetében. A patkányokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Bondronat nem adható terhesség esetén.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ibandronsav kiválasztódik-e az anyatejbe. Laktáló patkányokon kis mennyiségű ibandronsavat mutattak ki az anyatejben intravénás adagolás után. A Bondronat nem adható szoptatás esetén.

Termékenység

Nincs az ibandronsav hatásaira vonatkozó humán adat. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át alkalmazott ibandronsav csökkentette a fertilitást. Patkányokon végzett vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav nagy napi dózisoknál csökkentette a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságok, valamint a jelentett mellékhatások alapján a Bondronat várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb, jelentett mellékhatások az anafilaxiás reakció/sokk, atípusos femur-törések, állkapocs oszteonekrózis, emésztőrendszeri irritáció és szemgyulladás (lásd a Kiemelt mellékhatások leírása című bekezdést és a 4.4 pontot). A kezelés leggyakrabban a szérumban a kalciumszint normál tartomány alá történő csökkenésével társult (hypokalcaemia), amelyet dyspepsia követett.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 1. táblázat tartalmazza a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatokat és két III.fázisú pivotál vizsgálat során észlelt mellékhatásokat (A csontrendszert érintő események megelőzése emlőcarcinómában és csontmetasztázisban szenvedő betegeken: 286 beteg 50 mg-os Bondronat-tal orálisan kezelve).

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerültek feltüntetésre. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Orális Bondronat-kezelés során jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Túlérzékenység †, bronchospasmus † angioedema † Anafilaxiás reakció/sokk* †	Az asthma súlyosbodása
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypo-kalcaemia**				
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Paraesthesia, dysgeusia (ízérzés zavara)			
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Szemgyulladás †* *		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Oesophagitis, hasi fájdalom, dyspepsia, hányinger	Vérzés, duodenum fekély, gastritis, dysphagia, szájszárazság			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Pruritus		Stevens-Johnson szindróma †, Erythema Multiforme †, Dermatitis bullosus †	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések †	Allkapocs oszteonekrózis †** A külső hallójárat oszteonekrózisa (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) †	Egyéb hosszú csontok atípusos törései a femur-törésen kívül
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Azotaemia (uraemia)			

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	Mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség, rossz közérzet, fájdalom			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		A parathormonszint emelkedése a vérben			

** További információt lásd alább

† A forgalomba hozatalt követően azonosították

Kiemelt mellékhatások leírása

Hypokalcaemia

A csökkent renalis kalciumürítés gyakran jár együtt a szérumban a foszfátszint csökkenésével, de ez nem igényel terápiás beavatkozást. A szérumban kalciumszint hypokalcaemiás értékeket is elérhet.

Állkapocs oszteonekrózis

Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük ibandronsavval kezeltek, az állkapocs oszteonekrózisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Az ibandronsav forgalomba hozatalt követően állkapocs oszteonekrózis esetekről számoltak be.

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis törései

Bár patofiziológiai háttere tisztázatlan, epidemiológiai tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy a femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek kockázata növekszik a postmenopausás osteoporosis biszfoszfonáttal való hosszantartó kezelésénél, különösen a három vagy öt évnél hosszabb alkalmazás esetén. A hosszú csont atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek abszolút rizikója (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) nagyon alacsony marad.

Szemgyulladás

A szemgyulladásos megbetegedéseit, úgy mint uveitist, episcleritist és scleritist jelentettek az ibandronsavval összefüggésben. Néhány esetben ezek az események nem múltak el addig, amíg a biszfoszfonát-kezelést le nem állították.

Anafilaxiás reakció/sokk

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Bondronat túladagolás kezelésével kapcsolatosan nincsen különleges utasítás. Azonban az orális túladagolás felső emésztőszervi történéseket, pl. gyomorpanaszokat, gyomorégést, oesophagitist, gastritist vagy fekélyt okozhat. Tejet vagy antacidokat kell adni a Bondronat megkötésére. Az oesophagealis irritáció veszélye miatt hánytatni nem szabad, és a betegnek teljesen kiegyenesedve kell magát tartania.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csonbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonát, ATC kód: M05BA06.

Az ibandronsav a specifikusan a csontra ható biszfoszfonát vegyületcsoportba tartozik. A csontokra gyakorolt szelektív hatásuk azon alapul, hogy a biszfoszfonátok nagyfokú affinitást mutatnak a csontot alkotó ásványokhoz. Gátolják az osteoclastok aktivitását, de ennek pontos mechanizmusa még nem ismert.

In vivo, az ibandronsav megelőzi a kísérletesen előidézett csontleépülést, mely kiváltható a gonád funkciók megszűnésével, retinoidokkal, tumorokkal vagy tumor kivonatokkal. Az endogén csontreszorpció gátlását igazolták a ⁴⁵Ca-mal végzett kinetikai vizsgálatokkal és a csontvázba előzőleg beépített radioaktív tetraciklin felszabadulásával.

A farmakológiailag hatásos dózisoknál jóval nagyobb dózisokban az ibandronsavnak nem volt semmiféle hatása a csont mineralizációra.

A rosszindulatú betegségek által kiváltott csontreszorpcióra jellemző, hogy a reszorpció túlzott mértékű, melyet nem egyenlít ki megfelelő csontképződés. Az ibandronsav szelektíven gátolja az osteoclast aktivitást, így csökkenti a csontreszorpciót és ezáltal csökkenti a malignus betegségek csontrendszeri szövődményeit.

Az emlőcarcinómában és csontmetasztázisban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a csont osteolysist gátló hatás dózisfüggő, amit a csontreszorpció markerei jeleznek, valamint dózisfüggő a csontrendszeri történésekre kifejtett hatás is.

A csontrendszeri történések gátlását két randomizált, placebo-kontrollált, III-fázisú vizsgálatban értékelték, melyben emlőtumoros valamint csontmetasztázisos betegeket kezeltek 50 mg-os Bondronat tablettákkal 96 hétig. Az emlőtumoros betegek, akik csontmetasztázisát radiológiailag igazolták, vagy placebo kezelést kaptak (277 beteg) vagy 50 mg-os Bondronat-ot (287 beteg). Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményeit foglaljuk össze az alábbiakban.

Primer hatékonysági végpontok

A vizsgálatok primer végpontja a skeletalis morbiditási periódus arány (SMPR) volt. Ez összetett végpont, mely a következő csontrendszerrel kapcsolatos történéseket (SRE-k) foglalta magába mint szubkomponenseket:

- csont radioterápia, a fraktúrák/fenyegető fraktúrák kezelésére
- a fraktúrák műtéti kezelése
- vertebrális fraktúrák
- nem-vertebrális fraktúrák

Az SMPR analízist az idő függvényében végezték, és az egy vagy több eseményt, mely egyetlen 12 hetes periódus alatt következett be, potenciálisan a betegséggel kapcsolatosnak tekintették. Ezért, ha több esemény következett be egy 12 hetes periódus alatt, azt csak egynek számolták az analízis szempontjából. Az ezekből a vizsgálatokból származó összesített adatok alapján a per os 50 mg Bondronat tableta szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult mint a placebo az SRE-k csökkentésében SMPR-rel mérve ($p = 0,041$). Ugyancsak 38%-kal csökkent az SRE kifejlődésének rizikója a Bondronat-tal kezelt betegeken a placebohoz hasonlítva (relatív rizikó 0,62, $p = 0,003$) A hatékonysági eredményeket foglalja össze a 2. táblázat.

2. táblázat Hatékonysági eredmények (csontmetasztázisos emlőtumoros betegeken)

	A csontrendszert érintő összes esemény (SRE-k)		
	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg N = 287	p-érték
SMPR (per betegév)	1,15	0,99	P=0,041
SRE relatív kockázat	-	0,62	P=0,003

Szekunder hatékonysági végpontok

A csontfájdalom pontszámaiban statisztikailag szignifikáns javulás történt az 50 mg-os Bondronat tablettával történő kezelés hatására placebohoz viszonyítva. A fájdalom csökkenése tartósan az alapérték alatt maradt az egész vizsgálat folyamán, és szignifikánsan kevesebb fájdalomcsillapítót fogyasztottak a betegek a placebo kezeléshez hasonlóan. Az életminőségben és a WHO teljesítmény státusban szignifikánsan kisebb romlás következett be a Bondronat-tal kezelt csoportban a placebo csoportéhoz hasonlóan. A csont reszorpció markerének, a CTx-nek a vizeletben lévő koncentrációja (C-terminális telopeptid, mely I típusú kollagénből szabadul fel) szignifikánsan csökkent a Bondronat csoportban a placebohoz hasonlóan. Ez a csökkenés a vizelet CTx szintjében szignifikáns korrelációt mutatott a primer hatásossági végpont SMPR-rel (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). A szekunder hatékonysági eredményeket foglalja össze 3. táblázat.

3. táblázat Szekunder hatékonysági eredmények (csontmetasztázisos emlőtumoros betegeken)

	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p-érték
Csontfájdalom*	0,20	-0,10	p = 0,001
Analgetikum fogyasztás*	0,85	0,60	p = 0,019
Életminőség*	-26,8	-8,3	p = 0,032
WHO teljesítmény pontszám*	0,54	0,33	p = 0,008
Vizelet CTx**	10,95	-77,32	p = 0,001

*Átlagos változás az alapértékhez képest az utolsó értékelésig

**Median változás az alapértékhez képest az utolsó értékelésig

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.2 pont)

A Bondronat biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok*Felszívódás*

Az ibandronsav orális adás után gyorsan felszívódik a felső gastrointestinalis szakaszból. Maximális plazmakoncentrációt 0,5 - 2 óra alatt ér el (median 1 óra) éhezés állapotában, az abszolút biológiai hasznosíthatóság 0,6%. A felszívódás mértékét befolyásolja, ha étellel vagy itallal (kivéve a vizet) veszik be. A biológiai hasznosíthatóság 90%-kal csökken az éhezés állapotában történő bevételhez hasonlóan, ha az ibandronsavat standard reggelivel veszik be. Ha étkezés előtt 30 perccel veszik be, a

biológiai hasznosíthatóság kb. 30%-kal csökken. A biológiai hasznosíthatóság gyakorlatilag jelentéktelen mértékben csökken, ha az ibandronsavat 60 perccel étkezés előtt veszik be.

A biológiai hasznosíthatóság kb. 75%-kal csökkent, ha a Bondronat tablettát standard étkezés után 2 órával adták. Ezért ajánlott, hogy a tablettát egy éjszakán át történő éhezés után (minimum 6 óra) vegye be a beteg, és még legalább 30 percig tovább éhezzen a tablettá bevétele után (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A kezdeti szisztémás megjelenés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csontokhoz, vagy ürül a vizeletbe. Emberen a valóságos terminális megoszlási térfogat legalább 90 l és a dózis csontot elérő mennyisége a számítások szerint a keringő adag 40 - 50%-a. Terápiás koncentrációban a humán plazmában a fehérjekötődés kb. 87%, és így a kizorítás miatti más gyógyszerekkel való kölcsönhatás nem valószínű.

Biotranszformáció

Sem állaton, sem emberen nem igazolták, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

Elimináció

Az ibandronsav felszívódott mennyiségének egy része a csontokba kerül (40 - 50% a becslések szerint), a fennmaradó mennyiség változatlan formában ürül a vesén keresztül. Az ibandronsav fel nem szívódott része változatlan formában a széklettel ürül.

A megfigyelt valóságos felezési idők tartománya széles, és a dózistól, valamint a meghatározási módszer érzékenységétől függ, a valóságos terminális felezési idő általában 10 - 60 óra. A kezdeti plazmaszintek azonban gyorsan csökkennek, a csúcserték 10%-át 3 ill. 8 órán belül érte el, intravénás ill. orális adás után.

Az ibandronsav összclearance-e alacsony, az átlagos értékek 84 – 160 ml/min között vannak. A vese clearance (kb. 60 ml/min egészséges postmenopausás nőknél) az összclearance 50 - 60%-áért felelős és kapcsolatban van a kreatinin clearance-szel. A valóságos össz és renális clearance közötti különbség felel meg a csont által felvett mennyiségnek.

Úgy látszik, hogy a szekretoros út nem tartalmaz olyan ismert savas vagy bázikus transzportrendszereket, amelyek más hatóanyagok kiürülésében vesznek részt. Továbbá, az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban.

Farmakokinetika különleges populációknál

Nem

Az ibandronsav biológiai hasznosíthatósága és farmakokinetikája nőknél és férfiakon hasonló.

Rassz

Az ibandronsav megoszlásában nem találtak etnikai különbséget ázsiaiak és kaukázusiak között. Nagyon kevés adat van afrikai származású betegeken.

Vesekárosodott betegek

Az ibandronsav expozíció különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél összefügg a kreatinin clearance-szel (CLCr). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken (CLCr \leq 30 ml/min), akik napi 10 mg orális ibandronsav kezelést kaptak 21 napig, 2 - 3-szor nagyobb plazmakoncentráció alakult ki, mint normális vesefunkciójú betegeken (CLCr \geq 80 ml/perc). Az ibandronsav össz clearance-e 44 ml/min-re csökkent súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken, szemben a normál vesefunkciójú betegeknél tapasztalt 129 ml/perc-cel. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (CLCr \geq 50 ml/perc és $<$ 80 ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (CLCr \geq 30 és $<$ 50 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (CLCr $<$ 30 ml/perc) szenvedő betegeknél dózismódosítás javasolt (lásd 4.2 pont).

Májkárosodott betegek (lásd 4.2 pont)

Nincsenek májkárosodott betegeken nyert ibandronsavra vonatkozó farmakokinetikai adatok. A máj nem játszik jelentős szerepet az ibandronsav eliminációjában, mert az ibandronsav nem metabolizálódik, hanem vagy kiürül a vesén keresztül, vagy felveszik a csontok. Ezért májkárosodás esetén nem kell dózist módosítani. Minthogy az ibandronsav fehérjekötődése kb. 87% terápiás koncentrációknál, nem valószínű, hogy a súlyos májkárosodással együttjáró hypoproteinaemia a szabad plazmakoncentráció klinikailag szignifikáns növekedéséhez vezet.

Idős betegek (lásd 4.2 pont)

Egy multivariációs analízisben a kor nem volt független faktor egyik vizsgált farmakokinetikai paraméter esetében sem. Minthogy a vesefunkció a korrallal csökken, ez az egyetlen faktor melyet figyelembe kell venni (lásd a vesekárosodás bekezdést).

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.1 pont)

A Bondronat alkalmazásáról 18 évesnél fiatalabb betegeknél nincs adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ártalmas hatásokat nem klinikai vizsgálatokban csak a maximális humán expozíció többszörösének megfelelő mennyiségek esetén észleltek. Ezeknek a hatásoknak a klinikai alkalmazás szempontjából nincs jelentősége. A többi biszfoszfonáthoz hasonlóan a vese volt a szisztémás toxicitás elsődleges célszerve.

Mutagenitás/Karcinogenitás:

Nem figyeltek meg karcinogén hatásra utaló jeleket, a genotoxicitási vizsgálatokban az ibandronsav nem mutatott genetikai aktivitást.

Reprodukciós toxicitás:

Direkt foetalis toxicitást vagy teratogén hatást nem figyeltek meg intravénás vagy orális ibandronsav kezelés után patkányon és nyúlon. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás fertilitásra gyakorolt hatásai közé tartozott a preimplantációs vetélés gyakoriságának növekedése 1 mg/kg/nap vagy annál magasabb adagoknál. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban az ibandronsav által kiváltott mellékhatások az ezzel a gyógyszercsoporttal (biszfoszfonátok) várható mellékhatások voltak. Ezek patkányon a következők: kevesebb implantációs hely, a természetes szülési folyamat megzavarása (dystocia), a visceralis változások számának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma), és fogelváltozások az F1 utódokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Povidon

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon

Sztearinsav

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Tabletta bevonat:

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Bondronat 50 mg-os filmtabletta buboréksomagolása (alumínium) 7 tablettát, a doboz 28 vagy 84 tablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A gyógyszerek környezetbe történő kibocsátását minimalizálni kell.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. június 25.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. június 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bondronat 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos infúzió készítéséhez való 6 ml koncentrátum 6 mg ibandronsavat (nátrium-monohidrát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Bondronat felnőtteknek javasolt:

- A csontrendszert érintő események (patológiás törések, radioterápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövődmények) megelőzésére emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő betegeken.
- Metasztázissal járó vagy anélküli, tumor indukálta hypercalcaemia kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Bondronat-tal kezelt betegeknek a betegtájékoztatót és a betegfigyelmeztető kártyát át kell adni.

A Bondronat-tal történő kezelést csak a daganatos betegségek kezelésében járatos orvos kezdheti meg.

Adagolás

A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken

A csontrendszert érintő események megelőzésére emlőtumoros és csontmetasztázisban szenvedő betegek esetében az ajánlott adagolás 6 mg intravénásan 3 – 4 hetente. Az infúziót legalább 15 percen keresztül kell beadni.

A rövidebb, vagyis 15 perces infúziós idő csak a normál vesefunkcióval rendelkező vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazható. Nem állnak rendelkezésre adatok a rövidebb infúziós idő alkalmazásáról olyan betegeknél, akik kreatinin-clearance-e 50 ml/min alatt van. Az ennél a betegcsoportnál történő adagolásra és alkalmazásra vonatkozó javaslatokért a gyógyszert elrendelőnek el kell olvasnia a „Vesekárosodott betegek” című (lásd 4.2 pont) részt.

Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése

A Bondronat kezelés előtt a beteget megfelelően rehidrálni kell 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal. Figyelembe kell venni a hypercalcaemia súlyosságát és a tumor típusát. Általában az osteolyticus csontmetasztázisos betegek kisebb dózisokat igényelnek, mint a humorális típusú hypercalcaemiás betegek. A legtöbb súlyos hypercalcaemiás betegnél (albuminnal korrigált szérumszám $\text{Ca}^{2+} \geq 3 \text{ mmol/l}$ vagy $\geq 12 \text{ mg/dl}$) 4 mg a megfelelő egyszeri adag. Mérsékelt hypercalcaemiás

betegeknél (az albuminnal korrigált szérumszámú kalcium < 3 mmol/l vagy < 12 mg/dl) 2 mg a hatásos adag. A klinikai vizsgálatokban a legmagasabb adag 6 mg volt, de ez nem eredményezett nagyobb terápiás hatást.

* Megjegyzés az albuminnal korrigált szérumszámú kalciumszint kiszámításához:

$$\begin{aligned} \text{Albuminnal korrigált} &= \text{szérumszámú kalcium (mmol/l)} - \\ \text{szérumszámú kalcium (mmol/l)} & \quad [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8 \\ & \quad \text{Vagy} \\ \text{Albuminnal korrigált} &= \text{szérumszámú kalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \\ \text{szérumszámú kalcium (mg/dl)} & \quad \text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

Az albuminnal korrigált szérumszámú kalcium átszámításakor mmol/l értékről mg/dl-re 4 - gyel kell szorozni.

A legtöbb esetben az emelkedett szérumszámú kalciumszintet 7 napon belül a normál értékre lehet csökkenteni. A visszaesés median ideje (a szérumszámú albuminnal korrigált szérumszámú kalcium újra 3 mmol/l fölé emelkedik) 18 – 19 nap volt a 2 mg-os és 4 mg-os adaggal. A visszaesés median ideje 26 nap volt a 6 mg-os adaggal.

Kiszámú beteg (50 fő) hypercalcaemia miatt egy második infúziót is kapott. Ismételt kezelésre visszatérő hypercalcaemia vagy elégtelen hatás miatt kerülhet sor.

A Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban több, mint 2 órán keresztül adandó.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodott betegek

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodott betegek

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance ≥ 50 és < 80 ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 és < 50 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszeret érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél a következő adagolási javaslatot kell követni (lásd 5.2 pont):

Kreatinin-clearance (ml/min)	Adag	Infúziós térfogat ¹ és infúziós idő ²
≥ 50 kreatinin-clearance < 80	6 mg (6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	100 ml 15 perc alatt
≥ 30 kreatinin-clearance < 50	4 mg (4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	500 ml 1 óra alatt
< 30	2 mg (2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	500 ml 1 óra alatt

¹ 0,9%-os nátrium-klorid oldat vagy 5%-os glükóz oldat

² Beadás 3 - 4 hetente

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 50 ml/min alatt volt.

Időskorú betegcsoport (65 év felett)

Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekpopuláció

A Bondronat biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

Az injekciós üveg tartalmát az alábbiak szerint kell felhasználni:

- A csontrendszeret érintő események megelőzése – 100 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz, vagy 100 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és legalább 15 percen keresztül infundálni. A vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan lásd még a fenti adagolás fejezetet is
- Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése - 500 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz vagy 500 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni és több, mint 2 órán keresztül kell infundálni

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldat használható.

A Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban adandó. Figyelni kell arra, hogy a Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz biztosan ne kerüljön beadásra intraarteriálisan vagy paravénásan, mert ez szövetkárosodáshoz vezethet.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Hypocalcaemia

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csont- és ásványianyag-metabolizmus zavarban szenvedő betegek

Metasztázisos csontbetegségek esetén a Bondronat terápia megkezdése előtt a hypocalcaemiát és a csont- és ásványianyag-metabolizmus egyéb zavarait hatásosan kezelni kell.

Fontos, hogy a betegek kalcium és D-vitamin bevitele megfelelő legyen. Amennyiben a táplálékkal bevitt kalcium és/vagy D-vitamin mennyisége nem elegendő, ezek pótlásáról gondoskodni kell.

Anafilaxiás reakció/sokk

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek

A Bondronat intravénás injekció beadásakor a megfelelő orvosi és technikai feltételeknek rendelkezésre kell állniuk. Ha anafilaxiás vagy más súlyos túlérzékenységi/allergiás reakció jelentkezik, azonnal abba kell hagyni az injekció beadását, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Állkapocs oszteonekrózis

Az onkológiai indikációkban Bondronat-tal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán az állkapocs oszteonekrózist (ONJ) jelentették (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben.

Azoknál a betegeknél, akiknél kísérő kockázati tényezők állnak fenn, a Bondronat-kezelés előtt fogászati vizsgálat és preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat értékelés javasolt.

Egy betegnél az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának mérlegelésekor az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni:

- A gyógyszer csontreszorpciót gátló potenciálját (magasabb a kockázat az igen potens vegyületeknél), az alkalmazás módját (magasabb a kockázat a parenteralis alkalmazás esetén), valamint a csontreszorpciót okozó kezelés kumulatív dóziséjét
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a fej és a nyak sugárkezelése
- Rossz szájhigiénia, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások.

Minden beteget megfelelő szájjápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégzésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzék minden, a Bondronat-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a mozgó fogat, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad elvégezni, és kerülni kell a Bondronat-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél az állkapocs oszteonekrózisa alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs oszteonekrózis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A Bondronat-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot rendeződik, és lehetőség szerint az együttjáró kockázati tényezők mérséklődnek.

Külső hallójárat oszteonekrózis

Biszfoszfónátok alkalmazásakor a külső hallójárat oszteonekrózisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfónátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkeznek.

A femur atípusos törései

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfónát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részéig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfónáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak. Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfónát-kezelés felfüggesztését. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfónát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femur-törés fennáll-e (lásd 4.8 pont).

Egyéb hosszú csontok atípusos törései

Az egyéb hosszú csontok, mint az ulna és a tibia atípusos töréseiről számoltak be olyan betegeknél, akik hosszantartó kezelést kaptak. Ahogy az atípusos femur-törés esetében, ezek a törések is minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a törés bekövetkezése előtt prodromális fájdalmat észlel. Az ulna-törés eseteiben ez összefüggésbe hozható a járást segítő eszközök hosszú távú használatával járó ismétlődő terheléssel (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodott betegek

A klinikai vizsgálatokban tartós Bondronat kezelés során a veseműködés romlására semmi jel nem utalt. Ugyanakkor az egyes betegek klinikai értékelése alapján javasolt a vesefunkció, a szérum kalcium, foszfát és magnézium monitorozása Bondronat kezelés esetén (lásd 4.2 pont).

Májkárosodott betegek

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknek adagolási javaslat nem adható, mivel klinikai tapasztalatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

Szívelégtelenségben szenvedő betegek

Szívelégtelenség veszélye esetén a túlzott hidratálást kerülni kell.

Egyéb biszfoszfonátokra ismertén túlérzékeny betegek

Elővigyázatosan kell eljárni olyan betegeknél, akik ismertén túlérzékenyek egyéb biszfoszfonátokra.

Ismert hatású segédanyagok

A Bondronat lényegében nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölcsönhatás fennállása nem valószínű, mert az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban (lásd 5.2 pont). Az ibandronsav csak a vesén keresztül ürül, biotranszformáció nem történik.

Óvatosan kell eljárni, ha a biszfoszfonátokat aminoglikozidokkal adják együtt, mert mindkét anyag tartósan csökkenti a szérum kalcium szintet. Azt is ellenőrizni kell, hogy fennáll-e egyidejű hypomagnesaemia.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az ibandronsav tekintetében. A patkányokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Bondronat nem adható terhesség esetén.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ibandronsav kiválasztódik-e az anyatejbe. Laktáló patkányokon kis mennyiségű ibandronsavat mutattak ki az anyatejben intravénás adagolás után. A Bondronat nem adható szoptatás esetén.

Termékenység

Nincs az ibandronsav hatásaira vonatkozó humán adat. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át alkalmazott ibandronsav csökkentette a fertilitást. Patkányokon végzett vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav nagy napi dózisoknál csökkentette a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságok, valamint a jelentett mellékhatások alapján a Bondronat várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb, jelentett mellékhatások az anafilaxiás reakció/sokk, atípusos femur-törések, állkapocs oszteonekrózis és szemgyulladás (lásd a Kiemelt mellékhatások leírása című bekezdést és a 4.4 pontot).

Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése leggyakrabban a testhőmérséklet emelkedésével társul. A szérum kalcium szint normál tartomány alá történő csökkenését ritkán jelentik (hypocalcaemia). A legtöbb esetben nincs szükség specifikus kezelésre, a tünetek néhány óra/nap alatt megszűnnek. Emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő betegeknél a csontrendszert érintő események megelőző kezelése leggyakrabban asthenia-val társul, amelyet testhőmérséklet emelkedés és fejfájás követ.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 1. táblázat tartalmazza a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokat és III.fázisú pivotál vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat (Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése: 311 beteget 2 mg-os vagy 4 mg-os Bondronat-tal kezelve; A csontrendszert érintő események megelőzése emlőcarcinomában és csontmetasztázisban szenvedő betegeken: 152 beteg 6 mg-os Bondronat-tal kezelve).

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerültek feltüntetésre. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Intravénás Bondronat-kezelés során előforduló mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Fertőzés	Cystitis, vaginitis, orális candidiasis			
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok		Jóindulatú bőrdaganat			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia, vérképzeltérés			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Túlérzékenység †, bronchospasm †, angioedema † anafilaxiás reakció/sokk †**	Az asthma súlyosbodása
Endokrin betegségek és tünetek	Parathyroid betegség				
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalcaemia**	Hypophosphataemia			
Pszichiátriai kórképek		Alvászavar, szorongás, affekt labilitás			

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás, szédülés, dysgeusia (ízérzés zavara)	Cerebrovascularis zavar, ideggyök lézió, amnézia, migrén, neuralgia, hypertonia, hyperaesthesia, szájkörüli paraesthesia, parosmia			
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Cataracta		Szemgyulladás†*		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		Süketség			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tawara-szár blokk	Myocardialis ischaemia, cardiovascularis zavar, palpitáció			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pharyngitis	Tüdődéma, stridor			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányás, dyspepsia, emésztőrendszeri fájdalom, fogbetegség	Gastroenteritis, gastritis, szájüregi fekélyek, dysphagia, cheilitis			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Cholelithiasis			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrbetegség, ecchymosis	Kiütés, alopecia		Stevens-Johnson szindróma†, Erythema Multiforme†, Dermatitis bullosus†	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Osteoarthritis, izomfájdalom, ízületi fájdalom, ízületi betegség, csontfájdalom		Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések†	Állkapocs oszteonekrózis†** A külső hallójárat oszteonekrózisa (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) †	Egyéb hosszú csontok atípusos törései a femur-törésen kívül

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Vizelet retenció, renális cysta			
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Kismencedei fájdalom,			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz, influenzaszerű betegség**, perifériás oedema, asthenia, szomjúság	Hypothermia			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gamma-GT emelkedés, kreatinin emelkedés	Alkalikus foszfatáz aktivitás fokozódás a vérben, súlycsökkenés			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Sérülés, fájdalom az injekció beadásának helyén			

**További információt lásd alább

† A forgalomba hozatalt követően azonosították

Kiemelt mellékhatások leírása

Hypokalcaemia

A csökkent renális kalciumürítés gyakran jár együtt a szérum foszfátszint csökkenésével, de ez nem igényel terápiás beavatkozást. A szérum kalciumszint hypokalcaemiás értékeket is elérhet.

Influenzaszerű betegség

Influenzaszerű tünetek mint láz, hidegrázás, csont és/vagy izomfájdalom előfordult. A legtöbb esetben nem volt szükség specifikus kezelésre, a tünetek néhány óra vagy nap alatt megszűntek.

Állkapocs oszteonekrózis

Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük ibandronsavval kezeltek, az állkapocs oszteonekrózisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Az ibandronsav forgalomba hozatalát követően állkapocs oszteonekrózis esetekről számoltak be.

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis törései

Bár patofiziológiai háttere tisztázatlan, epidemiológiai tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy a femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek kockázata növekszik a postmenopausás osteoporosis biszfoszfonáttal való hosszantartó kezelésénél, különösen a három vagy öt évnél hosszabb alkalmazás esetén. A hosszú csont atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek abszolút rizikója (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) nagyon alacsony marad.

Szemgyulladás

A szem gyulladásoz megbetegedeit, úgy mint uveitist, episcleritist és scleritist jelentettek az ibandronsavval összefüggésben. Néhány esetben ezek az események nem múltak el addig, amíg a biszfoszfonát-kezelést le nem állították.

Anafilaxiás reakció/sokk

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Ezidáig nem fordult elő akut mérgezés Bondronat infúzióval. Minthogy a nagy dózissal végzett preklinikai toxikológiai vizsgálatokban mind a vese mind a máj célszervnek bizonyult, a vese- és a májfunkciót ellenőrizni kell. A klinikailag jelentős hypocalcaemiát intravénás kalcium-glükonát adással korrigálni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonát, ATC kód: M05BA06.

Az ibandronsav a specifikusan a csontra ható biszfoszfonát vegyületcsoportba tartozik. A csontokra gyakorolt szelektív hatásuk azon alapul, hogy a biszfoszfonátok nagyfokú affinitást mutatnak a csontot alkotó ásványokhoz. Gátolják az osteoclastok aktivitását, de ennek pontos mechanizmusa még nem ismert.

In vivo, az ibandronsav megelőzi a kísérletesen előidézett csontleépülést, mely kiváltható a gonád funkciók megszűnésével, retinoidokkal, tumorokkal vagy tumor kivonatokkal. Az endogén csontreszorpció gátlását igazolták a ⁴⁵Ca-mal végzett kinetikai vizsgálatokkal és a csontvázba előzőleg beépített radioaktív tetraciklin felszabadulásával.

A farmakológiai hatásoz dózisoknál jóval nagyobb dózisokban az ibandronsavnak nem volt semmiféle hatása a csont mineralizációra.

A rosszindulatú betegségek által kiváltott csontreszorpcióra jellemző, hogy a reszorpció túlzott mértékű, melyet nem egyenlít ki megfelelő csontképződés. Az ibandronsav szelektíven gátolja az osteoclast aktivitást így csökkenti a csontreszorpciót és ezáltal csökkenti a malignus betegségek csontrendszeri szövódményeit.

Klinikai vizsgálatok a tumor indukálta hypercalcaemia kezelésére

A tumor indukálta hypercalcaemia kezelése céljából végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az ibandronsav gátló hatása a tumor indukálta osteolysisre, és specifikusan a tumor indukálta hypercalcaemiára a szérum kalcium csökkentésével és a vizelettel történő kalciumürítés csökkentésével jellemezhető.

Terápiás dózistartományban a következő válaszarányokat és konfidencia intervallumokat észlelték a klinikai vizsgálatokban olyan betegeknél, akiknek az albuminnal korrigált szérum kalcium alapértéke $\geq 3,0$ mmol/l volt megfelelő rehidráció után.

Ibandronsav adag	Választ adó betegek %-a	90%-os konfidencia intervallum
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Ezeknél a betegeknél, ezekkel a dózissal a normocalcaemia eléréséhez szükséges median időtartam 4 – 7 nap volt. A visszaesésig eltelt median időtartam (az albuminnal korrigált szérumszintű kalcium újra 3,0 mmol/l fölé emelkedik) 18 - 26 nap volt.

A csontrendszer érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken

Az emlőtumoros és csontmetasztázisban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a csont osteolysis gátló hatás dózisfüggő, amit a csontreszorpció markerei jeleznek, valamint dózisfüggő a csontrendszeri történésekre kifejtett hatás is.

A csontrendszeri történések gátlását egy randomizált, placebo-kontrollált, III fázisú vizsgálatban értékelték, melyben emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeket kezeltek 6 mg-os intravénás Bondronat infúzióval 96 hétig. Az emlőtumoros betegek, akik csontmetasztázisát radiológiailag igazolták, vagy placebo kezelést kaptak (158 beteg) vagy 6 mg Bondronat-ot (154 beteg). Ennek a vizsgálatnak az eredményeit foglaljuk össze az alábbiakban.

Primer hatékonysági végpontok

A vizsgálatok primer végpontja a skeletális morbiditási periódus arány (SMPR) volt. Ez összetett végpont, mely a következő csontrendszerrel kapcsolatos történéseket (SRE-k) foglalta magába mint szubkomponenseket:

- csont radioterápia, a fraktúrák/fenyegető fraktúrák kezelésére
- a fraktúrák műtéti kezelése
- vertebrális fraktúrák
- nem-vertebrális fraktúrák

Az SMPR analízist az idő függvényében végezték, és az egy vagy több eseményt, mely egyetlen 12 hetes periódus alatt következett be potenciálisan a betegséggel kapcsolatosnak tekintették. Ezért, ha több esemény következett be egy 12 hetes periódus alatt, azt csak egynek számolták az analízis szempontjából. A vizsgálatból származó adatok alapján a 6 mg intravénás Bondronat szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint a placebo az SRE-k csökkentésében SMPR-rel mérve ($p = 0,004$). Az SRE-k száma ugyancsak szignifikánsan csökkent 6 mg Bondronat hatására, és az SRE kockázata 40%-kal csökkent a placebohoz hasonlítva (relatív rizikó 0,6, $p = 0,003$) A hatékonysági eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat Hatékonysági eredmények (csontmetasztázisos emlőtumoros betegeken)

	A csontrendszeret érintő összes esemény (SRE-k)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-érték
SMPR (per betegév)	1,48	1,19	p = 0,004
Események száma (betegenként)	3,64	2,65	p = 0,025
SRE relatív rizikó	-	0,60	p = 0,003

Szekunder hatékonysági végpontok

A csontfájdalom pontszámaiban statisztikailag szignifikáns javulás történt az intravénásan adott 6 mg Bondronat kezelés hatására placebohoz viszonyítva. A fájdalom csökkenése tartósan az alapérték alatt maradt az egész vizsgálat folyamán, és szignifikánsan kevesebb fájdalomcsillapítót fogyasztottak a betegek a placebo kezeléshez hasonlítva. Az életminőségben szignifikánsan kisebb romlás következett be a Bondronat-tal kezelt csoportban a placebo csoporthoz hasonlítva. A szekunder hatékonysági eredményeket táblázatosan foglalja össze a 3 táblázat.

3. táblázat Szekunder hatékonysági eredmények (csontmetasztázisos emlőtumoros betegeken)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-érték
Csontfájdalom*	0,21	-0,28	p < 0,001
Analgetikum fogyasztás*	0,90	0,51	p = 0,083
Életminőség*	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Átlagos változás az alapértékhez képest az utolsó értékelésig

A Bondronat-tal kezelt betegeken a csontreszorpció markerei (piridinolin és deoxipiridinolin) jelentős mértékben csökkentek a vizeletben, mely statisztikailag szignifikáns volt a placebo csoporthoz képest.

Egy 130 metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegen végzett vizsgálatban az 1 óra vagy a 15 perc alatt beadott Bondronat infúzió biztonságosságát hasonlították össze. Nem figyeltek meg különbségeket a veseműködés jellemzőiben. Az ibandronsav általános mellékhatásprofilja a 15 perces infúzió után hasonló volt a hosszabb infúziós idők után észlelt, ismert biztonságossági profilhoz, és nem merültek fel újabb biztonságossági problémák a 15 perces infúzió alkalmazása során.

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknél, akik kreatinin-clearance-e 50 ml/min alatt volt.

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.2 pont)

A Bondronat biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ibandronsav 2, 4 és 6 mg-os adagjainak 2 órás időtartamú infúziós beadása után a farmakokinetikai paraméterek dózis arányosak voltak.

Eloszlás

A kezdeti szisztémás megjelenés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csontokhoz, vagy ürül a vizeletbe. Emberen a valóságos terminális megoszlási térfogat legalább 90 l és a dózis csontot elérő mennyisége a számítások szerint a keringő adag 40 - 50%-a. Terápiás koncentrációban a humán plazmában a fehérjekötődés kb. 87%, és így a kiszorítás miatti más gyógyszerekkel való kölcsönhatás nem valószínű.

Biotranszformáció

Sem állaton, sem emberen nem igazolták, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

Elimináció

A megfigyelt valóságos felezési idők tartománya széles, és a dózistól, valamint a meghatározási módszer érzékenységétől függ, a valóságos terminális felezési idő általában 10 - 60 óra. A kezdeti plazmaszintek azonban gyorsan csökkennek, a csúcserték 10%-át 3 ill. 8 órán belül érte el, intravénás ill. orális adás után. Metasztázisos csontbetegeknél az ibandronsavat intravénásan, 4 hetente egyszer, 48 héten keresztül adagolva szisztémás akkumulációt nem figyeltek meg.

Az ibandronsav összclearance-e alacsony, az átlagos értékek 84 - 160 ml/min között vannak. A vese clearance (kb. 60 ml/min egészséges postmenopausás nőknél) az össz clearance 50 - 60%-áért felelős és kapcsolatban van a kreatinin clearance-szel. A valóságos össz és renalis clearance közötti különbség felel meg a csont által felvett mennyiségnek.

Úgy látszik, hogy a szekretoros út nem tartalmaz olyan ismert savas vagy bázikus transzportrendszereket, amelyek más hatóanyagok kiürülésében vesznek részt. Továbbá, az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban.

Farmakokinetika különleges populáción

Nem

Az ibandronsav biológiai hasznosíthatósága és farmakokinetikája nőknél és férfiakon hasonló.

Rassz

Az ibandronsav megoszlásában nem találtak etnikai különbséget ázsiaiak és kaukázusiak között. Nagyon kevés adat van afrikai származású betegeken.

Vesekárosodott betegek

Az ibandronsav expozíció különböző fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél összefügg a kreatinin-clearance-szel. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (átlagos becsült kreatinin-clearance = 21,2 ml/perc), a dózis függvényében mért AUC_{0-24} átlaga 110%-kal emelkedett az egészséges önkéntesekhez hasonlítva. A WP18551 klinikai farmakológiai vizsgálatban egyszeri 6 mg-os adag intravénás beadása után (15 perces infúzió) az AUC_{0-24} átlaga 14%-kal emelkedett enyhe (átlagos becsült kreatinin-clearance = 68,1 ml/min) illetve 86%-kal közepes (átlagos becsült kreatinin-clearance = 41,2 ml/min) vesekárosodás esetén, egészséges önkéntesekhez hasonlítva (átlagos becsült kreatinin-clearance = 120 ml/min). Az átlagos C_{max} nem emelkedett enyhe vesekárosodásban, de 12%-kal emelkedett közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (kreatinin-clearance ≥ 50 és < 80 ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 és < 50 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszeret érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél dózismódosítás javasolt (lásd 4.2 pont).

Májkárosodott betegek (lásd 4.2 pont)

Nincsenek májkárosodott betegeken nyert ibandronsavra vonatkozó farmakokinetikai adatok. Az ibandronsav eliminációjában a máj szerepe nem jelentős mivel az ibandronsav nem metabolizálódik, hanem vagy kiürül a vesén keresztül, vagy bekerül a csontba. Ezért májkárosodás esetén az adagolást nem kell módosítani. Minthogy az ibandronsav fehérjekötődése kb. 87% terápiás koncentrációknál,

nem valószínű, hogy a súlyos májkárosodással együttjáró hypoproteinaemia a szabad plazmakoncentráció klinikailag szignifikáns növekedéséhez vezet.

Idős betegek (lásd 4.2 pont)

Egy multivariációs analízisben a kor nem volt független faktor egyik vizsgált farmakokinetikai paraméter esetében sem. Minthogy a vesefunkció a korral csökken, ez az egyetlen faktor melyet figyelembe kell venni (lásd a vesekárosodás bekezdést).

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.1 pont)

A Bondronat alkalmazásáról 18 évesnél fiatalabb betegeknél nincs adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ártalmas hatásokat nem klinikai vizsgálatokban csak a maximális humán expozíció többszörösének megfelelő mennyiségek esetén észleltek. Ezeknek a hatásoknak a klinikai alkalmazás szempontjából nincs jelentősége. A többi biszfoszfónathoz hasonlóan a vese volt a szisztémás toxicitás elsődleges célszerve.

Mutagenitás/Karcinogenitás:

Nem figyeltek meg karcinogén hatásra utaló jeleket, a genotoxicitási vizsgálatokban az ibandronsav nem mutatott genetikai aktivitást.

Reprodukciós toxicitás:

Direkt foetalis toxicitást vagy teratogén hatást nem figyeltek meg intravénás ibandronsav kezelés után patkányon és nyúlón. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás fertilitásra gyakorolt hatásai közé tartozott a preimplantációs vetélés gyakoriságának növekedése 1 mg/kg/nap vagy annál magasabb adagoknál. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. A patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban az ibandronsav által kiváltott mellékhatások az ezzel a gyógyszercsoporttal (biszfoszfónátok) várható mellékhatások voltak. Ezek patkányon a következők: kevesebb implantációs hely, a természetes szülési folyamat megzavarása (dystocia), a visceralis változások számának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma), és fogelváltozások az F1 utódokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Ecetsav (99%)
Nátrium-acetát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A lehetséges inkompatibilitásokat elkerülendő a Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz csak izotóniás nátrium-klorid oldattal, vagy 5%-os glükóz oldattal hígítható.

A Bondronat nem keverhető kalcium tartalmú oldatokkal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

Az infúziós oldat elkészítése után: 24 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel az elkészítést megelőzően. Az elkészítése után: Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Mikrobiológiai megfontolásból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és ez 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten való tárolásnál 24 óránál nem lehet hosszabb, kivéve, ha az infúziós oldatot ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között készítették.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Bondronat csomagolása: 1, 5 vagy 10 injekciós üveg dobozonként (I típusú üvegből készült 6 ml-es injekciós üveg brómbutil gumidugóval). Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A gyógyszerek környezetbe történő kibocsátását minimalizálni kell.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. június 25.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. június 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

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

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

Filmtableta

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell az állkapocs oszteonekrózisra vonatkozó betegfigyelmeztető kártya implementálását.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bondronat 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ibandronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg ibandronsav (nátrium-monohidrát formájában) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-acetát, nátrium-klorid, ecetsav és injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Intravénás alkalmazásra, hígítás után infúzióhoz

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel az elkészítést megelőzően.
Hígítás után az infúziós oldat 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolva 24 óráig stabil

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/012/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bondronat 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ibandronsav
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bondronat 50 mg filmtabletta
Ibandronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg ibandronsav (nátrium-monohidrát) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A tabletta laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta
84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rágja szét, ne szopogassa és ne törje össze a tablettát
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/012/009: 28 db filmtabletta
EU/1/96/012/010: 84 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bondronat 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bondronat 50 mg filmtabletta
Ibandronsav

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bondronat 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ibandronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6 mg ibandronsav (nátrium-monohidrát formájában) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-acetát, nátrium-klorid, ecetsav és injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg
5 injekciós üveg
10 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Intravénás alkalmazásra, hígítás után infúzióhoz

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel az elkészítést megelőzően. Hígítás után az infúziós oldat 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolva 24 óráig stabil

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/012/011: 1 injekciós üveg
EU/1/96/012/012: 5 injekciós üveg
EU/1/96/012/013: 10 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bondronat 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ibandronsav
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bondronat 2 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

ibandronsav

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bondronat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bondronat alkalmazása előtt
3. Hogyan fogja megkapni a Bondronat-ot ?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bondronat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bondronat és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bondronat hatóanyaga az ibandronsav. Ez a biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Bondronat-ot felnőtteknél alkalmazzák és akkor írják fel, ha Ön mellrákban szenved, ami átterjedt a csontjaira (ún. csontáttétek).

- A Bondronat segít megelőzni a csonttöréseket
- A Bondronat segít megelőzni az egyéb csontbetegségeket, amelyek műtétet vagy sugárkezelést igényelnek.

A Bondronat-ot akkor is felírhatják Önnek, ha egy daganat következtében emelkedett a kalciumszint a vérében.

A Bondronat hatására csökken a csontok kalciumvesztése. Ez segít megállítani a csontok gyengülését.

2. Tudnivalók a Bondronat alkalmazása előtt

Nem kaphat Bondronat-ot:

- ha allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha jelenleg alacsony, vagy bármikor alacsony volt a kalciumszint a vérében.

Nem kaphat Bondronat-ot, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével mielőtt megkapná a Bondronat-ot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be daganattal összefüggő betegségek miatt Bondronat-ot kapó betegeknél. Az állkapocs oszteonekrózis a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocs oszteonekrózis kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának csökkentése érdekében Önnek meg kell tennie bizonyos óvintézkedéseket.

Mielőtt kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél
- nem rendszerül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát)
- korábban biszfoszfonáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak)
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont)
- Ön rákos beteg.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy a Bondronat-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Ön kezelés alatt áll, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást is), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt Bondronat-tal kezelik.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocs oszteonekrózis tünetei lehetnek.

A hosszú csontok, mint a felkarcsont (ulna) és a sípcsont (tibia) atípusos töréseiről is beszámoltak olyan betegeknél, akik hosszantartó ibandronsav-kezelésben részesültek. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a bekövetkezett törés jelentkezése előtt a törés területén fájdalmat észlel.

A Bondronat alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha allergiás bármelyik másik biszfoszfonátra
- ha magas vagy alacsony a D-vitamin, kalcium vagy bármely más ásványianyag szintje
- ha vesebetegsége van
- ha szívproblémái vannak és kezelőorvosa javasolta, hogy korlátozza a napi folyadékbevitelét.

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciót jelentettek.

Ha Ön a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet: légszomj/nehézlégzés, szorító érzés a torokban, nyelv duzzanata, szédülés, az öntudat elvesztésének érzése, az arc kivörösödése vagy duzzanata, kiütések, hányinger és hányás (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

A Bondronat nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Bondronat

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert a Bondronat befolyásolhatja bizonyos más gyógyszerek hatását, ill. más gyógyszerek is befolyásolhatják a Bondronat hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha egy bizonyos típusú antibiotikum injekciót, ún. 'aminoglikozidot' kap, pl. gentamicint. Ez azért fontos, mert az aminoglikozidok is és a Bondronat is csökkentheti a vérben található kalcium mennyiségét.

Terhesség és szoptatás

Nem kaphat Bondronat-kezelést ha terhes, terhességet tervez vagy szoptat.

Mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket, mivel a Bondronat várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Beszéljen kezelőorvosával, ha vezetni szeretne, vagy gépeket, szerszámokat szeretne használni.

A Bondronat kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per injekciós üveg nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan fogja megkapni a Bondronat-ot?

Hogyan fogja megkapni ezt a gyógyszert

- A Bondronat-ot általában az orvos vagy más egészségügyi szakember adja be, aki a daganatellenes-kezelések területén tapasztalattal rendelkezik
- A gyógyszert infúzió formájában adják be az Ön vénájába.

Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatot végezhet a Bondronat-kezelés alatt. Erre azért van szükség, hogy ellenőrizze, hogy a gyógyszer megfelelő adagját kapja.

Mekkora adagot fog kapni

Betegségétől függően a kezelőorvos kiszámítja, hogy mekkora adag Bondronat-ot kell kapnia.

Ha Ön mellrákban szenved, ami átterjedt a csontjaira, akkor az Ön javasolt adagja 3 injekciós üveg (6 mg) 3-4 hetente, infúzió formájában, melyet az Ön vénájába legalább 15 perc alatt adnak be.

Ha egy daganat következtében emelkedett a kalciumszint a vérben, akkor az Ön javasolt adagja betegségének súlyosságától függően 1 injekciós üveg (2 mg) vagy 2 injekciós üveg (4 mg) egyszer adva. A gyógyszert infúzió formájában kell beadni az Ön vénájába több, mint 2 órán keresztül. Egy ismételt adag beadása megfontolandó, ha elégtelen a hatás vagy betegsége kiújul.

Ha vesebetegsége van, az orvos módosíthatja az Ön intravénás infúziós kezelésének adagját vagy időtartamát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal beszéljen a szakszeméllyel vagy egy orvossal, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel Önnél sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- elhúzódó szemfájdalom és szemgyulladás

- újkeletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- fájdalom vagy seb a szájbán vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár. Önnek lehet, hogy a gyógyszertől súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciója van (lásd 2. pont)
- súlyos, bőrt érintő mellékhatások.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- asztmás roham.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- influenzaszerű tünetek, pl. láz, reszketés és borzongás, rossz közérzet, fáradtság, csontfájdalom és izom- és ízületi fájdalom. Ezek a tünetek általában néhány órán vagy napon belül megszűnnek. Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kezelőorvosával, ha bármelyik mellékhatás zavaróvá válik vagy néhány napnál tovább tart
- testhőmérséklet emelkedése
- hasi vagy gyomorfájdalom, emésztési zavar, émelygés, hányás vagy hasmenés (laza széklet)
- alacsony kalcium- vagy foszfátszint a vérben
- változások a vérvizsgálati eredményekben, például a gamma GT vagy kreatinin értékben
- egy szívritmus probléma, amit a szív elektromos ingerületvezető rendszerének blokkjának (szárblokknak) hívnak
- csontfájdalom vagy izomfájdalom
- fejfájás, szédülés vagy gyengeségérzet
- szomjúság, torokfájás, az ízérzés megváltozása
- a láb és a lábszár vizenyője
- ízületi fájdalom, ízületi gyulladás vagy más ízületi panaszok
- mellékpajzsmirigy működési zavara
- véraláfutások
- fertőzések
- a szem szürkehályognak nevezett betegsége
- bőrpanaszok
- fogpanaszok.

Nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érint)

- reszketés vagy borzongás
- túl alacsony testhőmérséklet (hipotermia)
- az agyi vérereket érintő, ún. 'cerebrovaszkuláris' betegség (szélütés vagy agyvérzés)
- szív és keringési panaszok (pl. szívdobogásérzés, szívroham, hipertenzió (magasvérnyomás) és visszérbetegség)
- a vérképeltérés (anémia)
- magas alkalikus-foszfátszint a vérben
- nyirokpangás okozta vizenyő (limfödéma)
- folyadék a tüdőben
- gyomorproblémák, úgymint gyomorbélhurut, vagy gyomorhurut
- epekő
- vizeletürítési képtelenség, húgyhólyaggyulladás
- migrén

- idegfájdalom, ideggyök károsodás
- sükettség
- fokozott érzékenység a hang-, íz- vagy tapintási ingerekre, vagy a szaglás megváltozása
- nyelési nehézség
- a szájüreg kifeléyesedése, duzzadt ajkak (ajakgyulladás), szájpenész
- száj körüli zsibbadás vagy viszketés
- a kismedencében jelentkező fájdalom, hüvelyváladékozás, hüvelyviszketés vagy hüvelyfájdalom
- bőrkinövés, ún. jóindulatú bőrdaganat
- memóriazavar
- alvászavar, szorongás, érzelmi labilitás, vagy hangulatváltozások
- bőrkiütés
- hajhullás
- fájdalom vagy sérülés az injekció helyén
- testsúlycsökkenés
- veseciszta (folyadékkal telített zsák a vesében).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bondronat-ot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik
- Hígítás után az infúziós oldat 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolva 24 órán át stabil
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem tiszta, vagy részecskéket tartalmaz.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bondronat

- A készítmény hatóanyaga az ibandronsav. Az oldatos infúzió készítéséhez való 2 ml koncentrátum 2 mg ibandronsavat (nátrium-monohidrát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, ecetsav, nátrium-acetát és injekcióhoz való víz.

Milyen a Bondronat külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Bondronat színtelen, tiszta oldat. A Bondronat 1 injekciós üveget (I típusú üvegből készült, 2 ml-es injekciós üveg brómbutil gumidugóval) tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Dánia

Gyártó

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

Vagy

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adagolás: A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken

Rosszindulatú emlődaganatban és csonttáttétben szenvedő betegeken a csontszövetmennyek megelőzésére az ajánlott adagolás 6 mg intravénásan 3 – 4 hetente. Az infúziót legalább 15 percen keresztül kell beadni.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (CLcr \geq 50 ml/perc és $<$ 80 ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (CLcr \geq 30 és $<$ 50 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (CLcr $<$ 30 ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszert érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél a következő adagolási javaslatot kell követni:

Kreatinin-clearance (ml/min)	Adag	Infúziós térfogat ¹ és infúziós idő ²
\geq 50 kreatinin-clearance $<$ 80	6 mg (6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	100 ml 15 perc alatt
\geq 30 kreatinin-clearance $<$ 50	4 mg (4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	500 ml 1 óra alatt
$<$ 30	2 mg (2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	500 ml 1 óra alatt

¹ 0,9%-os nátrium-klorid oldat vagy 5%-os glükóz oldat

² Beadás 3 - 4 hetente

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 50 ml/min alatt volt.

Adagolás: Daganat által kiváltott hiperkalcémia kezelése

A Bondronat általában kórházban kerül alkalmazásra. Az adagolást a következő tényezők figyelembevételével határozza meg az orvos.

A Bondronat kezelés előtt a beteg szervezetének folyadékpótlására 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot kell adni. Figyelembe kell venni a hiperkalcémia súlyosságát és a daganat típusát. A legtöbb súlyos hiperkalcémiás betegnél (albuminnal korrigált szérum kalcium* \geq 3 mmol/l vagy \geq 12 mg/dl) 4 mg a megfelelő egyszeri adag. Mérsékelt hiperkalcémiás betegeknél (az albuminnal korrigált szérum kalcium $<$ 3 mmol/l vagy $<$ 12 mg/dl) 2 mg a hatásos adag. A klinikai vizsgálatokban a legmagasabb adag 6 mg volt, de ez nem eredményezett nagyobb hatékonyságot.

* Megjegyzés az albuminnal korrigált szérum kalciumszint kiszámításához:

$$\text{Albuminnal korrigált szérum kalcium (mmol/l)} = \text{szérum kalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

Vagy

$$\text{Albuminnal korrigált szérum kalcium (mg/dl)} = \text{szérum kalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Az albuminnal korrigált szérum kalcium átszámításakor mmol/l értékről mg/dl-re 4 - gyel kell szorozni.

A legtöbb esetben az emelkedett szérum kalciumszintet 7 napon belül a normál értékre lehet csökkenteni. A visszaesés átlag ideje (a szérum albuminnal korrigált szérum kalcium újra 3 mmol/l

főlé emelkedik) 18 – 19 nap volt a 2 mg-os és 4 mg-os adaggal. A visszaesés átlag ideje 26 nap volt a 6 mg-os adaggal.

Az adagolás módja

A Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban kerül beadásra.

E célból az injekciós üveg tartalmát az alábbiak szerint kell felhasználni:

- A csontrendszeret érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken – 100 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz, vagy 100 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és legalább 15 percen keresztül infundálni. A vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan lásd még a fenti adagolás fejezetet is
- Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése - 500 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz vagy 500 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és több, mint 2 órán keresztül kell infundálni.

Megjegyzés:

Az inkompatibilitások elkerülése miatt a Bondronat koncentrátum infúzióhoz csak izotóniás nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os glükóz oldattal hígítható. A Bondronat koncentrátum infúzióhoz nem keverhető kalcium-tartalmú oldatokkal.

A hígított oldat csak egyszeri adagban alkalmazható. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldat használható.

A hígított oldatot célszerű azonnal felhasználni (lásd a betegájékoztató 5. pontját “Hogyan kell a Bondronat-ot tárolni?”).

A Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban kerül beadásra. Ügyelni kell arra, hogy a Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz beadása biztosan ne verőérbe vagy visszér mellé történjen, mert ez szövétkárosító lehet.

Az alkalmazás gyakorisága

A daganatos betegségek következtében fellépő emelkedett szérumszint kezelésére a Bondronat koncentrátumot általában egyszeri infúzióban adják.

Emlődaganatos és csontáttétben szenvedő betegeken a csontszövődmények megelőzése céljából a Bondronat infúzió adagolását 3-4 hetente ismétlik.

A kezelés időtartama

Kisszámú beteg (50 fő) az emelkedett szérumszint miatt egy második infúziót is kapott. Ismételt kezelésre visszatérő hiperkalcémia vagy elégtelen hatás miatt kerülhet sor.

Emlődaganatos és csontáttétes betegeknél a Bondronat infúziót 3-4 hetente adják. Klinikai vizsgálatokban a terápiát 96 hétig folytatták.

Túladagolás

Ezidáig nem fordult elő akut mérgezés Bondronat infúzióval. Minthogy a nagy dózissal végzett preklinikai toxikológiai vizsgálatokban mind a vese, mind a máj érintett volt, a vese- és a májműködést ellenőrizni kell.

A klinikailag jelentős hipokalcémiát (nagyon alacsony szérumszint) kalcium-glükonát intravénás adásával korrigálni kell.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bondronat 50 mg filmtabletta

ibandronsav

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bondronat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bondronat szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Bondronat-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bondronat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bondronat és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bondronat hatóanyaga az ibandronsav. Ez a biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Bondronat-ot felnőtteknél alkalmazzák és akkor írják fel, ha Ön mellrákban szenved, ami átterjedt a csontjaira (ún. csontáttétek).

- A Bondronat segít megelőzni a csonttöréseket
- A Bondronat segít megelőzni az egyéb csontbetegségeket, amelyek műtétet vagy sugárkezelést igényelnek.

A Bondronat hatására csökken a csontok kalciumvesztése. Ez segít megállítani a csontok gyengülését.

2. Tudnivalók a Bondronat szedése előtt

Ne szedje a Bondronat-ot:

- ha allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha bizonyos nyelőcsőbetegségei vannak, például szűkület vagy fájdalmas nyelés
- ha nem tud egyenesen állni vagy ülni legalább egy órán át (60 percig)
- ha jelenleg alacsony, vagy bármikor alacsony volt a kalciumszint a vérében.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Bondronat szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be daganattal összefüggő betegségek miatt Bondronat-ot kapó betegeknel. Az állkapocs oszteonekrózis a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocs oszteonekrózis kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának csökkentése érdekében Önnek meg kell tennie bizonyos óvintézkedéseket.

Mielőtt kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát)
- korábban biszfoszfonáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak)
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont)
- Ön rákos beteg.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy a Bondronat-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Ön kezelés alatt áll, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást is), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt Bondronat-tal kezelik.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocs oszteonekrózis tünetei lehetnek.

A hosszú csontok, mint a felkarcsont (ulna) és a sípcsont (tibia) atípusos töréseiről is beszámoltak olyan betegeknek, akik hosszantartó ibandronsav-kezelésben részesültek. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a bekövetkezett törés jelentkezése előtt a törés területén fájdalmat észlel.

A Bondronat szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha allergiás bármelyik másik biszfoszfonátra
- bármilyen nyelési vagy emésztési problémája van
- ha magas vagy alacsony a D-vitamin vagy bármely más ásványianyag szintje
- ha vesebetegsége van.

A nyelőső irritációja, gyulladása vagy kifeléyesedése előfordulhat, mely gyakran erős mellkasi fájdalommal, az étel és/vagy ital lenyelése után jelentkező erős fájdalommal, erős hányingerrel vagy hányással jár, különösen akkor, ha nem iszik meg egy egész pohár vizet és/vagy a Bondronat bevétele után egy órán belül lefekszik. Ha ezek a tünetek kialakulnak Önnél, hagyja abba a Bondronat szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához (lásd 3. és 4. pont).

Gyermekek és serdülők

A Bondronat nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Bondronat

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert a Bondronat befolyásolhatja bizonyos más gyógyszerek hatását, ill. más gyógyszerek is befolyásolhatják a Bondronat hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- kalciumot, magnéziumot, vasat vagy alumíniumot tartalmazó táplálékkiegészítők
- acetilszalicilsav és nem szteroid gyulladáscsökkentők (ún. NSAID-ok), mint az ibuprofen vagy naproxen. Ez azért fontos, mert az NSAID-ok is és a Bondronat is gyomor- és bélirritációt okozhat
- egy bizonyos típusú antibiotikum injekciót, ún. „aminoglikozidot” kap, pl. gentamicint. Ez azért fontos, mert az aminoglikozidok is és a Bondronat is csökkentheti a vérében található kalcium mennyiségét.

A gyomorsavcsökkentő gyógyszerek, mint a cimetidin és a ranitidin szedése enyhén fokozhatja a Bondronat hatását.

A Bondronat egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne vegye be a Bondronat-ot étellel vagy vízen kívül más itallal, mivel a Bondronat hatása csökken, ha étellel vagy itallal veszik be (lásd 3. pont).

A Bondronat-ot legalább 6 órával a legutóbbi étkezés vagy italfogyasztás (kivéve a vizet), vagy bármely más gyógyszer vagy étrendkiegészítő (pl. kalcium-tartalmú termékek (tej), alumínium, magnézium és vas) bevétele után vegye be. A tablettá bevétele után várjon legalább 30 percet. Azután elfogyaszthatja első ételét vagy italát, vagy bevehet más gyógyszereket vagy étrendkiegészítőket (lásd 3. pont).

Terhesség és szoptatás

Nem szedheti a Bondronat-ot ha terhes, terhességet tervez vagy szoptat.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket, mivel a Bondronat várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Beszéljen kezelőorvosával, ha vezetni szeretne, vagy gépeket, szerszámokat szeretne használni.

A Bondronat laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. Önnek galaktóz intoleranciája, Lapp laktáz hiánya vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavara van), keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Bondronat-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A tablettát legalább 6 órával a legutóbbi étkezés, italfogyasztás (kivéve a vizet), vagy bármely más gyógyszer vagy étrendkiegészítő bevétele után vegye be. Ne vegye be magas kalcium tartalmú vízzel. Amennyiben felmerül, hogy a csapvízben nagy mennyiségű kalcium van (kemény víz), akkor javasolt alacsony ásványianyag tartalmú palackozott vizet használni.

Orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végezhet a Bondronat-kezelés alatt. Erre azért van szükség, hogy ellenőrizzék, hogy a gyógyszer megfelelő adagját kapja.

A gyógyszer szedése

Fontos, hogy a Bondronat-ot a megfelelő időben és megfelelő módon vegye be. Ez azért szükséges, mert a Bondronat irritációt, gyulladást vagy kifeléelyesedést okozhat a nyelőcsövén.

A következő utasítások betartásával segíthet ennek megelőzésében:

- Vegye be a tablettáját, amint felkelt, még mielőtt a napi első ételét, italát vagy egyéb gyógyszerét, táplálékkiegészítőjét bevenné
- Vegye be a tablettáját egy nagy pohár vízzel (kb. 200 ml). A tablettát soha ne vegye be más folyadékkal, csak vízzel
- Nyelje le a tablettát egészben. Ne rágja szét, ne szopogassa vagy ne törje össze a tablettát. Ne hagyja, hogy a tableta magától feloldódjon a szájában
- Miután bevette a tablettát, várjon még legalább 30 percet. Ezután elfogyaszthatja napi első ételét és italát, valamint beveheti egyéb gyógyszereit vagy táplálékkiegészítőit
- A tableta bevételekor és még egy óráig (60 percig) a bevétel után maradjon függőleges testhelyzetben (ülve vagy állva). Ellenkező esetben a gyógyszer egy része visszajuthat a nyelőcsővébe.

Mekkora adagot kell bevenni

A Bondronat szokásos adagja naponta egy tableta. Ha közepesen súlyos vesebetegsége van, az orvos másnaponta egy tablettára csökkentheti az adagot. Ha súlyos vesebetegsége van, az orvos heti egy tablettára csökkentheti az adagot.

Ha az előírtnál több Bondronat-ot vett be

Ha túl sok tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy keressen fel egy kórházat. Igyon egy nagy pohár tejet mielőtt elindul. Ne hánytassa magát. Ne feküdjön le.

Ha elfelejtette bevenni a Bondronat-ot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha naponta egy tablettát szed, teljesen hagyja ki az adott napi adagot. A következő napon térjen vissza a szokásos, napi egy tableta beviteléhez. Ha másnaponta vagy hetente egyszer szedi a tablettát, kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől.

Ha idő előtt abbahagyja a Bondronat szedését

Az orvos által előírt ideig szedje a gyógyszert. Ez azért fontos, mert a gyógyszer csak akkor lesz hatásos, ha ezalatt az idő alatt végig szedi a tablettát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal beszéljen a szakszeméllyel vagy egy orrossal, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel Önnek sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egyet érint):

- émelygés, gyomorégés, kellemetlen érzés nyelés közben (nyelőcsőgyulladás).

Nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érint)

- súlyos gyomorfájdalom. Ez a vékonybél első szakaszának (patkóbél) fekély miatti vérzése vagy a gyomor gyulladásának jele lehet (gasztritisz).

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- elhúzódó szemfájdalom és szemgyulladás
- újkeletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- fájdalom vagy seb a szájbán vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár. Önnek lehet, hogy súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciója van
- súlyos, bőrt érintő mellékhatások.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- asztmás roham.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egyet érint)

- hasi fájdalom, emésztési zavar
- alacsony kalciumszint a vérben
- gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érint)

- mellkasi fájdalom
- bőrvizketés vagy zsibbadás (parestézia)
- influenzaszerű tünetek, általános rossz közérzet vagy fájdalom
- szájszárazság, furcsa szájíz vagy nyelési nehézség
- vérszegénység (anémia)
- magas karbamidszint vagy magas mellékpajzsmirigy-hormonszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bondronat-ot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bondronat

- A készítmény hatóanyaga az ibandronsav. Egy filmtabletta 50 mg ibandronsavat (nátrium-monohidrát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- tablettá mag: laktóz-monohidrát, povidon, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, sztearinsav, vízmentes kolloid szilícium-dioxid
- tablettá bevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E 171), talkum, makrogol 6000.

Milyen a Bondronat külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A filmtabletta hosszúkás alakú, fehér vagy csaknem fehér színű, L2/IT vésettél. Egy csomagolásban 28 vagy 84 tablettá található. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ, az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bondronat 6 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

ibandronsav

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bondronat és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bondronat alkalmazása előtt
3. Hogyan fogja megkapni a Bondronat-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bondronat-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bondronat és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bondronat hatóanyaga az ibandronsav. Ez a biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Bondronat-ot felnőtteknél alkalmazzák és akkor írják fel, ha Ön mellrákban szenved, ami átterjedt a csontjaira (ún. csontáttétek).

- A Bondronat segít megelőzni a csonttöréseket
- A Bondronat segít megelőzni az egyéb csontbetegségeket, amelyek műtétet vagy sugárkezelést igényelnek.

A Bondronat-ot akkor is felírhatják Önnek, ha egy daganat következtében emelkedett a kalciumszint a vérében.

A Bondronat hatására csökken a csontok kalciumvesztése. Ez segít megállítani a csontok gyengülését.

2. Tudnivalók a Bondronat alkalmazása előtt

Nem kaphat Bondronat-ot:

- ha allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha jelenleg alacsony, vagy bármikor alacsony volt a kalciumszint a vérében.

Nem kaphat Bondronat-ot, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével mielőtt megkapja a Bondronat-ot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be daganattal összefüggő betegségek miatt Bondronat-ot kapó betegeknél. Az állkapocs oszteonekrózis a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocs oszteonekrózis kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának csökkentése érdekében Önnek meg kell tennie bizonyos óvintézkedéseket.

Mielőtt kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:

- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát)
- korábban biszfoszfonáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak)
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont)
- Ön rákos beteg.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy a Bondronat-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Ön kezelés alatt áll, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást is), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt Bondronat-tal kezelik.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocs oszteonekrózis tünetei lehetnek.

A hosszú csontok, mint a felkarcsont (ulna) és a sípcsont (tibia) atípusos töréseiről is beszámoltak olyan betegeknél, akik hosszantartó ibandronsav-kezelésben részesültek. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a bekövetkezett törés jelentkezése előtt a törés területén fájdalmat észlel.

A Bondronat alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha allergiás bármelyik másik biszfoszfonátra
- ha magas vagy alacsony a D-vitamin, kalcium vagy bármely más ásványianyag szintje
- ha vesebetegsége van
- ha szívproblémái vannak és kezelőorvosa javasolta, hogy korlátozza a napi folyadékbevitelét.

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciót jelentettek.

Ha Ön a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a szak személyzetet: légszomj/nehézlégzés, szorító érzés a torokban, nyelv duzzanata, szédülés, az öntudat elvesztésének érzése, az arc kivörösödése vagy duzzanata, kiütések, hányinger és hányás (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

A Bondronat nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Bondronat

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert a Bondronat befolyásolhatja bizonyos más gyógyszerek hatását, ill. más gyógyszerek is befolyásolhatják a Bondronat hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha egy bizonyos típusú antibiotikum injekciót, ún. 'aminoglikozidot' kap, pl. gentamicint. Ez azért fontos, mert az aminoglikozidok is és a Bondronat is csökkentheti a vérben található kalcium mennyiségét.

Terhesség és szoptatás

Nem kaphat Bondronat-kezelést ha terhes, terhességet tervez vagy szoptat.

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket, mivel a Bondronat várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Beszéljen kezelőorvosával, ha vezetni szeretne, vagy gépeket, szerszámokat szeretne használni.

A Bondronat kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per injekciós üveg nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan fogja megkapni a Bondronat-ot?

Hogyan fogja megkapni ezt a gyógyszert

- A Bondronat-ot általában az orvos vagy más egészségügyi szakember adja be, aki a daganatellenes kezelések területén tapasztalattal rendelkezik
- A gyógyszert infúzió formájában adják be az Ön vénájába.

Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatot végezhet a Bondronat-kezelés alatt. Erre azért van szükség, hogy ellenőrizze, hogy a gyógyszer megfelelő adagját kapja.

Mekkora adagot kell kapnia

Betegségétől függően a kezelőorvosa kiszámítja, hogy mekkora adag Bondronat-ot kell kapnia. Ha Ön mellrákban szenved, ami áttért a csontjaira, akkor az Ön javasolt adagja 1 injekciós üveg (6 mg) 3-4 hetente, infúzió formájában, melyet az Ön vénájába legalább 15 perc alatt adnak be.

Ha egy daganat következtében emelkedett a kalciumszint a vérben, akkor az Ön javasolt adagja betegségének súlyosságától függően 2 mg vagy 4 mg egyszer adva. A gyógyszert infúzió formájában kell beadni az Ön vénájába több, mint 2 órán keresztül. Egy ismételt adag beadása megfontolandó, ha elégtelen a hatás vagy betegsége kiújul.

Ha vesebetegsége van, az orvos módosíthatja az Ön intravénás infúziós kezelésének adagját vagy időtartamát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal beszéljen a szakszeméllyel vagy egy orvossal, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel Önnél sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- elhúzódó szemfájdalom és szemgyulladás

- újkeletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fájdalom vagy seb a szájbán vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár. Önnek lehet, hogy a gyógyszerről súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciója van (lásd 2. pont)
- súlyos, bőrt érintő mellékhatások.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- asztmás roham.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- influenzaszerű tünetek, pl. láz, reszketés és borzongás, rossz közérzet, fáradtság, csontfájdalom és izom- és ízületi fájdalom. Ezek a tünetek általában néhány órán vagy napon belül megszűnnek. Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kezelőorvosával, ha bármelyik mellékhatás zavaróvá válik vagy néhány napnál tovább tart
- testhőmérséklet emelkedése
- hasi vagy gyomorfájdalom, emésztési zavar, émelygés, hányás vagy hasmenés (laza széklet)
- alacsony kalcium- vagy foszfátszint a vérben
- változások a vérvizsgálati eredményekben, például a gamma GT vagy kreatinin értékben
- egy szívritmus probléma, amit a szív elektromos ingerületvezető rendszerének blokkjának (szárblokknak) hívnak
- csontfájdalom vagy izomfájdalom
- fejfájás, szédülés vagy gyengeségérzet
- szomjúság, torokfájás, az ízérzés megváltozása
- a láb és a lábszár vizenyője
- ízületi fájdalom, ízületi gyulladás vagy más ízületi panaszok
- mellékpajzsmirigy működési zavara
- véraláfutások
- fertőzések
- a szem szürkehályognak nevezett betegsége
- bőrpanaszok
- fogpanaszok.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- reszketés vagy borzongás
- túl alacsony testhőmérséklet (hipotermia)
- az agyi véreket érintő, ún. 'cerebrovaszkuláris' betegség (szélütés vagy agyvérzés)
- szív és keringési panaszok (pl. szívdobogásérzés, szívroham, hipertenzió (magasvérnyomás) és visszérbetegség)
- a vérképződés (anémia)
- magas alkalikus-foszfátszint a vérben
- nyirokpangás okozta vizenyő (limfödéma)
- folyadék a tüdőben
- gyomorproblémák, úgymint gyomorbélhurut, vagy gyomorhurut
- epekő
- vizeletürítési képtelenség, húgyhólyaggyulladás
- migrén

- idegfájdalom, ideggyök károsodás
- sükettség
- fokozott érzékenység a hang-, íz- vagy tapintási ingerekre, vagy a szaglás megváltozása
- nyelési nehézség
- a szájüreg kifeléyesedése, duzzadt ajkak (ajakgyulladás), szájpenész
- száj körüli zsibbadás vagy viszketés
- a kismedencében jelentkező fájdalom, hüvelyváladékozás, hüvelyviszketés vagy hüvelyfájdalom
- bőrkinövés, ún. jóindulatú bőrdaganat
- memóriazavar
- alvászavar, szorongás, érzelmi labilitás, vagy hangulatváltozások
- bőrkiütés
- hajhullás
- fájdalom vagy sérülés az injekció helyén
- testsúlycsökkenés
- veseciszta (folyadékkal telített zsák a vesében).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bondronat-ot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik
- Hígítás után az infúziós oldat 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben) tárolva 24 órán át stabil
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem tiszta, vagy részecskéket tartalmaz.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bondronat

- A készítmény hatóanyaga az ibandronsav. Az oldatos infúzió készítéséhez való 6 ml koncentrátum 6 mg ibandronsavat (nátrium-monohidrát formájában) tartalmaz injekciós üvegenként
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, ecetsav, nátrium-acetát és injekcióhoz való víz.

Milyen a Bondronat külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Bondronat színtelen, tiszta oldat. A Bondronat 1, 5 vagy 10 injekciós üveget (I típusú üvegből készült, 6 ml-es injekciós üveg brómbutil gumidugóval) tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

DK-2300 København S
Dánia

Gyártó

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

Vagy

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adagolás: A csontrendszert érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken

Rosszindulatú emlődaganatban és csonttáttétben szenvedő betegeken a csontszövődmények megelőzésére az ajánlott adagolás 6 mg intravénásan 3 – 4 hetente. Az infúziót legalább 15 percen keresztül kell beadni.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (CLcr \geq 50 ml/perc és $<$ 80 ml/perc) nem szükséges dózismódosítás. Közepes vesekárosodásban (CLcr \geq 30 és $<$ 50 ml/perc) vagy súlyos vesekárosodásban (CLcr $<$ 30 ml/perc) szenvedő, emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeknél a csontrendszert érintő történések megelőzése céljából történő kezelésnél a következő adagolási javaslatot kell követni:

Kreatinin-clearance (ml/min)	Adag	Infúziós térfogat ¹ és infúziós idő ²
\geq 50 kreatinin-clearance $<$ 80	6 mg (6 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	100 ml 15 perc alatt
\geq 30 kreatinin-clearance $<$ 50	4 mg (4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	500 ml 1 óra alatt
$<$ 30	2 mg (2 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz)	500 ml 1 óra alatt

¹ 0,9%-os nátrium-klorid oldat vagy 5%-os glükóz oldat

² Beadás 3 - 4 hetente

A 15 perces infúziós időt nem vizsgálták olyan tumoros betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 50 ml/min alatt volt.

Adagolás: Daganat által kiváltott hiperkalcémia kezelése

A Bondronat általában kórházban kerül alkalmazásra. Az adagolást a következő tényezők figyelembevételével határozza meg az orvos.

A Bondronat kezelés előtt a beteg szervezetének folyadékpótlására 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot kell adni. Figyelembe kell venni a hiperkalcémia súlyosságát és a daganat típusát. A legtöbb súlyos hiperkalcémiás betegnél (albuminnal korrigált szérum kalcium* \geq 3 mmol/l vagy \geq 12 mg/dl) 4 mg a megfelelő egyszeri adag. Mérsékelt hiperkalcémiás betegeknél (az albuminnal korrigált szérum kalcium $<$ 3 mmol/l vagy $<$ 12 mg/dl) 2 mg a hatásos adag. A klinikai vizsgálatokban a legmagasabb adag 6 mg volt, de ez nem eredményezett nagyobb hatékonyságot.

* Megjegyzés az albuminnal korrigált szérum kalciumszint kiszámításához:

$$\text{Albuminnal korrigált szérum kalcium (mmol/l)} = \text{szérum kalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

Vagy

$$\text{Albuminnal korrigált szérum kalcium (mg/dl)} = \text{szérum kalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Az albuminnal korrigált szérum kalcium átszámításakor mmol/l értékről mg/dl-re 4 - gyel kell szorozni.

A legtöbb esetben az emelkedett szérum kalciumszintet 7 napon belül a normál értékre lehet csökkenteni. A visszaesés átlag ideje (a szérum albuminnal korrigált szérum kalcium újra 3 mmol/l

főlé emelkedik) 18 – 19 nap volt a 2 mg-os és 4 mg-os adaggal. A visszaesés átlag ideje 26 nap volt a 6 mg-os adaggal.

Az adagolás módja

A Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban kerül beadásra.

E célból az injekciós üveg tartalmát az alábbiak szerint kell felhasználni:

- A csontrendszeret érintő események megelőzése emlőtumoros és csontmetasztázisos betegeken – 100 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz, vagy 100 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni és legalább 15 percen keresztül infundálni. A vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan lásd még a fenti adagolás fejezetet is
- Tumor indukálta hypercalcaemia kezelése - 500 ml izotóniás nátrium-klorid oldathoz vagy 500 ml 5%-os glükóz oldathoz kell adni, és több, mint 2 órán keresztül kell infundálni.

Megjegyzés:

Az inkompatibilitások elkerülése miatt a Bondronat koncentrátum infúzióhoz csak izotóniás nátrium-klorid oldattal vagy 5%-os glükóz oldattal hígítható. A Bondronat koncentrátum infúzióhoz nem keverhető kalcium-tartalmú oldatokkal.

A hígított oldat csak egyszeri adagban alkalmazható. Csak tiszta, részecskéktől mentes oldat használható.

A hígított oldatot célszerű azonnal felhasználni (lásd a betegájékoztató 5. pontját 'Hogyan kell a Bondronat-ot tárolni?').

A Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz intravénás infúzióban kerül beadásra. Ügyelni kell arra, hogy Bondronat koncentrátum oldatos infúzióhoz beadása biztosan ne verőérbe vagy visszér mellé történjen, mert ez szövétkárosító lehet.

Az alkalmazás gyakorisága

A daganatos betegségek következtében fellépő emelkedett szérumszint kezelésére a Bondronat koncentrátumot általában egyszeri infúzióban adják.

Emlődaganatos és csontáttétben szenvedő betegeken a csontszövődmények megelőzése céljából a Bondronat infúzió adagolását 3-4 hetente ismétlik.

A kezelés időtartama

Kisszámú beteg (50 fő) az emelkedett szérumszint miatt egy második infúziót is kapott. Ismételt kezelésre visszatérő hiperkalcémia vagy elégtelen hatás miatt kerülhet sor.

Emlődaganatos és csontáttétes betegeknél a Bondronat infúziót 3-4 hetente adják. Klinikai vizsgálatokban a terápiát 96 hétig folytatták.

Túladagolás

Ezidáig nem fordult elő akut mérgezés Bondronat infúzióval. Minthogy a nagy dózissal végzett preklinikai toxikológiai vizsgálatokban mind a vese, mind a máj érintett volt, a vese- és a májműködést ellenőrizni kell.

A klinikailag jelentős hipokalcémiát (nagyon alacsony szérumszint) kalcium-glükonát intravénás adásával korrigálni kell.